

549889

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/083184 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 217/26, 403/06, 403/12,  
491/113, A61K 31/472, 31/4741, A61P 43/00, 29/00,  
35/00, 15/00, 15/08, 15/10, 15/14, 37/00, 5/48, 3/10, 3/02,  
3/06, 17/00, 19/02, 19/08, 9/10, 7/02, 1/00, 13/10国生 1 4 4 4 - 2 3 Ibaraki (JP). 松本 寛和 (MAT-  
SUMOTO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒3050821 茨城県つく  
ば市春日 2 丁目 3 5 - 1 0 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003496

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番  
8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 16 日 (16.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

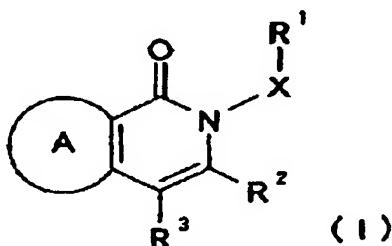
(30) 優先権データ:  
特願2003-072709 2003 年 3 月 17 日 (17.03.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町  
四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 文雄 (ITO,  
Fumio) [JP/JP]; 〒3050821 茨城県つくば市春日 1 丁  
目 7 - 9 - 6 0 4 Ibaraki (JP). 日沼 州司 (HINUMA,  
Shuji) [JP/JP]; 〒3050821 茨城県つくば市春日 1 丁  
目 7 - 9 - 1 4 0 2 Ibaraki (JP). 神崎 直之 (KAN-  
ZAKI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒5670867 大阪府茨木市大正  
町 2 - 1 5 - 2 0 3 Osaka (JP). 阪野 義広 (BANNO,  
Yoshihiro) [JP/JP]; 〒5650875 大阪府吹田市青山台 3 丁  
目 1 - 2 0 4 Osaka (JP). 吉田 博美 (YOSHIDA, Hi-  
romi) [JP/JP]; 〒3002741 茨城県結城郡石下町大字(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: 受容体拮抗剤

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein ring A repre-  
sents an aromatic ring; X represents a bond, oxygen, NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> represents hydrogen,  
a hydrocarbon group, or a heterocyclic group), or alkylene; R<sup>1</sup> represents a hydro-  
carbon group or heterocyclic group; R<sup>2</sup> represents -COYR<sup>5</sup> (Y represents a bond,  
alkylene, oxygen, sulfur, or NR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup> represents hydrogen, a hydrocarbon group, or a  
heterocyclic group) and R<sup>5</sup> represents a hydrocarbon group or a heterocyclic group),  
hydrocarbon group, or heterocyclic group; and R<sup>3</sup> represents a hydrocarbon group,  
heterocyclic group, optionally substituted hydroxy, optionally substituted amino,  
or -S(O)nR<sup>7</sup> (R<sup>7</sup> represents a hydrocarbon group or heterocyclic group and n is 0 to  
2)], a salt of the compound, or a prodrug of either is useful as an agent for control-

ling the function of an RFRP receptor.

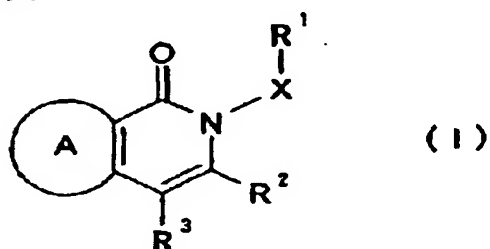
[続葉有]

WO 2004/083184 A1



(57) 要約:

式



〔式中、環Aは芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基または複素環基を示す）またはアルキレン基を、R<sup>1</sup>は炭化水素基または複素環基を、R<sup>2</sup>は式-COYR<sup>5</sup>（Yは結合手、アルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>は水素原子、炭化水素基または複素環基を示す）を、R<sup>5</sup>は炭化水素基または複素環基を示す）で表される基、炭化水素基または複素環基を、R<sup>3</sup>は炭化水素基、複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S（O）<sub>n</sub>R<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は炭化水素基または複素環基を、nは0～2を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物もしくははその塩またはそのプロドラッグはRFRP受容体機能調節剤として有用である。

## 明 細 書

## 受容体拮抗剤

## 5 技術分野

本発明は、鎮痛剤などの医薬として有用なイソキノリノン骨格を有する RFRP 受容体機能調節剤に関する。

## 背景技術

10 RFRP-1、RFRP-2 および RFRP-3 と呼ばれる分泌ペプチドおよび該分泌ペプチドが結合する G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 OT7T022 (以下、RFRP 受容体と略記する) が知られている (WO00/29441)。

15 RFRP-1、RFRP-2 および RFRP-3 がプロラクチン分泌調節作用を有することが知られている (WO01/66134)。

RFRP-1 がモルヒネの鎮痛作用を抑制することが知られている (Journal of Biological Chemistry, vol.276, No.40, p36961-36969, 2001)。

20 イソキノリン化合物が PDE V 阻害作用、ACAT 阻害作用、タキキニン拮抗作用 (例、鎮痛作用)、抗痙攣作用、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) IV 阻害作用などを有することが知られているが (特開平 10-298164、特開 2000-72675、特開 2000-72751、EP-481383、EP-566069、EP-585913、EP-634402、EP-652218、WO02/62764、Arch. Pharm., 324, 809-814 (1991))、RFRP 受容体に結合することは知られていなかった。

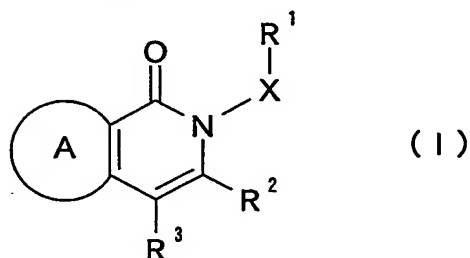
25 本発明は、RFRP 受容体に対して優れた拮抗作用を有する合成化合物を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、イソキノリノン骨格を有する化合物またはその塩がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたRFRP受容体拮抗作用を有しており、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、鎮痛剤等として安全でかつ有用な医薬品となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式

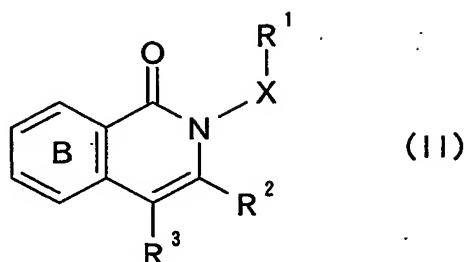


- 〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式-COYR<sup>5</sup> (Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す) で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするRFRP受容体機能調節剤、

(2) R<sup>3</sup>が置換されていてもよいヒドロキシ基である上記(1)記載の剤、

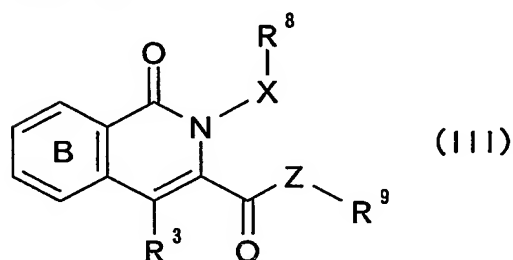
(3) 式





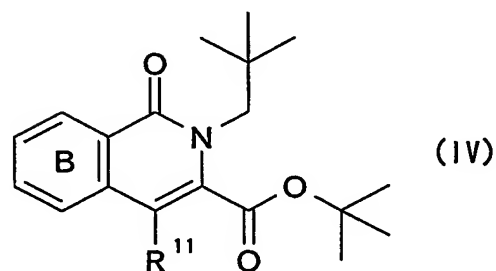
〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は上記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記（１）記載の剤、

5      （４）式



10      〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>10</sup>（R<sup>10</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は上記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記（１）記載の剤、

          （５）式



15      〔式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、R<sup>11</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記（１）記載の剤、

(6) 鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である上記(1)記載の剤、

(7) プロラクチン分泌調節剤である上記(1)記載の剤、

(8) 高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、  
5 自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏  
症、末端肥大症、キアリ・フロンメル (Chiari-Frommel) 症候群、アルゴンツ  
デル・カスティロ (Argonz-del Castilo) 症候群、フォーベス・アルブライト  
(Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異  
常の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、

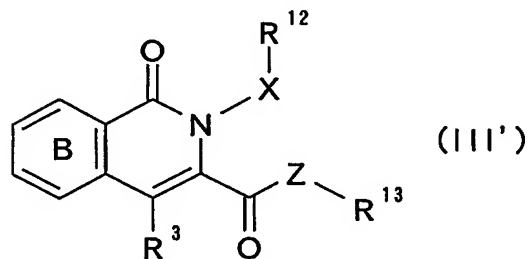
10 (9) 膵グルカゴン分泌抑制剤、血糖低下剤または尿生成抑制剤である上記(1)記載の剤、

(10) 糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、  
糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、頻尿、夜尿症、高脂血症、性機能障害、皮膚  
疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良または記憶学習障  
15 害の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、

(11) 膀胱収縮抑制剤である上記(1)記載の剤、

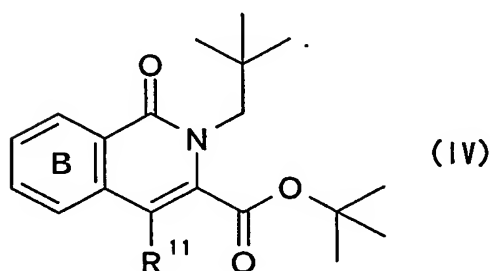
(12) 尿失禁、下部尿路疾患、過活動膀胱による切迫尿意、または過活動膀  
胱を伴った低緊張性膀胱の予防・治療剤である上記(1)記載の剤、

(13) 式



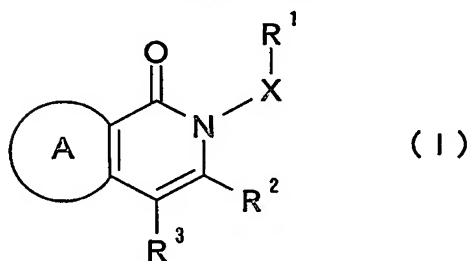
20 [式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、Zは結合手、  
置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>は水素原子、  
25 置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)  
を、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ置換されていてもよいC<sub>3</sub>以上の炭化水素基を

- 、 $R^3$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式— $S(O)_n R^7$  ( $R^7$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $n$ は0～2の整数を示す)で表される基を示す。)で表される化合物またはその塩(ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル、4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く)、
- (14) Xがメチレン基である上記(13)記載の化合物、
- (15) ZがOである上記(13)記載の化合物、
- (16)  $R^{12}$ がtert-ブチル基である上記(13)記載の化合物、
- (17)  $R^{13}$ がtert-ブチル基である上記(13)記載の化合物、
- (18)  $R^3$ が置換されていてもよいヒドロキシ基である上記(13)記載の化合物、
- (19) 式



- [式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、 $R^{11}$ は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。]で表される上記(13)記載の化合物、
- (20) (i) 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル、(ii) 8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルエステル、(iii) N-{2-[ベンジル(メチル)アミノ]エチル}-6,7-

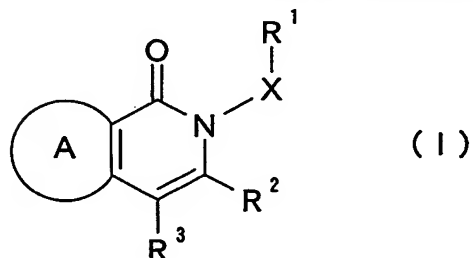
- ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド、(iv) 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステルもしくは(v) 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル、またはその塩、
- 5 (21) 上記(13)または上記(20)記載の化合物のプロドラッグ、
- (22) 上記(13)または上記(20)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、
- (23) RFRP関連病態またはRFRPが関与する疾患の予防・治療剤である上記(22)記載の医薬、
- 10 (24) 哺乳動物に対して、式



- [式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式-COYR<sup>5</sup> (Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0~2の整数を示す) で表される基を示す。]
- 15
- 20
- 25

物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするRF RP受容体の機能調節方法、

(25) RF RP受容体機能調節剤を製造するための式



- 5   〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式
- 10   -COYR<sup>5</sup>（Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されて
- 15   よいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S（O）<sub>n</sub>R<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用などに関するものである。

さらに、本発明は、

- 20   (26) 環Aが置換基A群から選ばれる置換基で置換されていてもよい (i) 炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環または(ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳香族複素環で、

置換基A群が、

- 25   (i) ハロゲン原子、

(ii) ニトロ基、

(iii) シアノ基、

(iv) 置換基B群〔ニトロ基、ヒドロキシ基、オキシ基、シアノ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい）、モノーまたはジ- $C_{2-6}$ アルケニル-カルバモイル基（該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル-カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、スルホ基、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェノキシ基、フェノキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、フェノキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基、ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基、ピリジルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、メルカプト基、チオキソ基、ベンジルオキシ基（ハロゲン原子、カルボキシル基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から選ば

れる置換基で置換されていてもよい) またはベンジルチオ基 (ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)、ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ピリジルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基 (該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい)、C<sub>1-10</sub>アシルアミノ基 (該C<sub>1-10</sub>アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい)、ベンゾイルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基 (該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい)、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基 (該アルカノイル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい)、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル (C<sub>7-16</sub>アラルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル (C<sub>7-16</sub>アラルキル) アミノ基、4ないし6員環状アミノ基、4ないし6員環状アミノカルボニル基、4ないし6員環状アミノカルボニルオキシ基、4ないし6員環状アミノカルボニルアミノ基、4ないし6員環状アミノスルホニル基、4ないし6員環状アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アシル基 (ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)、ベンゾイル基 (ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし10

員複素環基（該複素環基は $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし10員複素環-カルボニル基（該複素環基は $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい）、ヒドロキシイミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基、アリール基、ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基、ウレイド基および $C_{1-6}$ アルキル-ウレイド基から選ばれる置換基で置換されていてもよい、直鎖状または分枝状の $C_{1-15}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{2-18}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基、ビフェニル基またはトリル基（以下、置換されていてもよい炭化水素基）、

（v）置換基B群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし16員の芳香族複素環基、または飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（以下、置換されていてもよい複素環基）、

15 (vi)

（a）上記の置換されていてもよい炭化水素基、

（b） $R^A CO-$ 、 $R^A OCO-$ 、 $R^A SO_2-$ 、 $R^A SO-$ または $R^A OPO(OR^B)-$ （ $R^A$ は（a a）水素原子、（b b）上記の置換されていてもよい炭化水素基または（c c）上記の置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^B$ は（a a）水素原子または（b b）上記の置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基（以下、アシル基）、

（c）式 $-COOR^C$ （ $R^C$ は（a a）水素原子、（b b）上記の置換されていてもよい炭化水素基または（c c）上記の置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基（以下、エステル化されていてもよいカルボキシル基）、

25 (d)

（a a）上記の置換されていてもよい炭化水素基、

（b b）上記のアシル基、

（c c）上記のエステル化されていてもよいカルボキシル基、

（d d） $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{6-14}$ アリール基から選ばれる置換基1



～2個で置換されていてもよいカルバモイル基、

(e e) 上記の置換されていてもよい複素環基

からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいカルバモイル基（以下、置換されていてもよいカルバモイル基）、および

5 (e) 上記の置換されていてもよい複素環基

からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基（以下、置換されていてもよいヒドロキシ基）、

(vii)

(a) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、

10 (b) 上記のアシル基、

(c) 上記のエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(d) 上記の置換されていてもよいカルバモイル基、および

(e) 上記の置換されていてもよい複素環基

15 からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいチオール基（以下、置換されていてもよいチオール基）、

(viii)

(a) 上記の置換されていてもよいヒドロキシ基、

(b) 上記の置換されていてもよいアミノ基、

(c) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、および

20 (d) 上記の置換されていてもよい複素環基

からなる群から選ばれる置換基で置換されたスルフィニル基（以下、置換スルフィニル基）、

(ix)

(a) 上記の置換されていてもよいヒドロキシ基、

25 (b) 上記の置換されていてもよいアミノ基、

(c) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、および

(d) 上記の置換されていてもよい複素環基

からなる群から選ばれる置換基で置換されたスルホニル基（以下、置換スルホニル基）、

(x)

- (a) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、
- (b) 上記のアシル基、
- (c) 上記のエステル化されていてもよいカルボキシル基、
- 5 (d) 上記の置換されていてもよいカルバモイル基、および
- (e) 上記の置換されていてもよい複素環基

からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基（以下、置換されていてもよいアミノ基）、

- (xi) 上記のアシル基、
- 10 (xii) 上記の置換されていてもよいカルバモイル基、
- (xiii) 上記のエステル化されていてもよいカルボキシル基、および
- (xiv)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基からなる群で、
- Xが (i) 結合手、
- (ii) O、
- 15 (iii)  $NR^4$
- ( $R^4$ は
- (a) 水素原子、
- (b) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または
- (c) 上記の置換されていてもよい複素環基を示す)、または
- 20 (iv) 置換基Bから選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン基
- で、

$R^1$ が

- (i) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または
- (ii) 上記の置換されていてもよい複素環基で、

25  $R^2$ が

- (i) 式  $-COYR^5$

(Yは

- (a) 結合手、
- (b) 置換基Bから選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン

基、

(c) O、

(d) S、または

(e)  $\text{NR}^6$  ( $\text{R}^6$ は

5 (a a) 水素原子、

(b b) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または

(c c) 上記の置換されていてもよい複素環基を示す) で、

$\text{R}^5$ が

(a) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または

10 (b) 上記の置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、

(ii) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または

(iii) 上記の置換されていてもよい複素環基で、

$\text{R}^3$ が

(i) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、

15 (ii) 上記の置換されていてもよい複素環基、

(iii) 上記の置換されていてもよいヒドロキシ基、

(iv) 上記の置換されていてもよいアミノ基、または

(v) 式  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$

( $\text{R}^7$ は

20 (a) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または

(b) 上記の置換されていてもよい複素環基で、

$n$ は0～2の整数を示す) で表される基である上記(1)記載の剤、

(2 7) 環Bが置換基A群から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環で、

25 Xが

(i) 結合手、

(ii) O、

(iii)  $\text{NR}^4$

( $\text{R}^4$ は

- (a) 水素原子、  
 (b) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または  
 (c) 上記の置換されていてもよい複素環基を示す)、または  
 (iv) 置換基Bから選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基  
 5 で、  
 Zが  
 (i) 結合手、  
 (ii) 置換基Bから選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基  
 、  
 10 (iii) O、  
 (iv) S、または  
 (v) NR<sup>10</sup>  
 (R<sup>10</sup>は  
 (a) 水素原子、  
 15 (b) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または  
 (c) 上記の置換されていてもよい複素環基を示す) で、  
 R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>がそれぞれ置換基Bから選ばれる置換基で置換されていてもよい、  
 (i) 直鎖状または分枝状のC<sub>3-15</sub>アルキル基または (ii) C<sub>3-10</sub>シクロ  
 アルキル基で、  
 20 R<sup>3</sup>が  
 (i) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、  
 (ii) 上記の置換されていてもよい複素環基、  
 (iii) 上記の置換されていてもよいヒドロキシ基、  
 (iv) 上記の置換されていてもよいアミノ基、または  
 25 (v) 式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>  
 (R<sup>7</sup>は  
 (a) 上記の置換されていてもよい炭化水素基、または  
 (b) 上記の置換されていてもよい複素環基を、  
 nは0～2の整数を示す) で表される基である上記(13)記載の化合物

またはその塩などに関するものである。

#### 図面の簡単な説明

図1はRFRP-1を無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルコース濃度の変動を調べた結果を示す。図中、(—○—)は生理食塩水投与群、(—▲—)はRFRP-1 1 nmol/kg投与群および(—■—)はRFRP-1 10 nmol/kg投与群の血中グルコース濃度を表す。値は平均値±標準偏差(mean±SE) (n=4)を示す。\*は生理食塩水投与群に比べて、P値が0.05以下であることを示す。

図2はRFRP-1を無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中グルカゴン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、(—○—)は生理食塩水投与群、(—▲—)はRFRP-1 1 nmol/kg投与群および(—■—)はRFRP-1 10 nmol/kg投与群の血中グルカゴン濃度を表す。値は平均値±標準偏差(mean±SE) (n=4)を示す。\*\*は生理食塩水投与群に比べて、P値が0.01以下であることを示す。

図3はRFRP-1を無麻酔下のラットに静脈投与した際の血中インスリン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、(—○—)は生理食塩水投与群、(—▲—)はRFRP-1 1 nmol/kg投与群および(—■—)はRFRP-1 10 nmol/kg投与群の血中インスリン濃度を表す。値は平均値±標準偏差(mean±SE) (n=4)を示す。

図4はRFRP-1 (◆)および生理食塩水 (○)を脳室内に投与した時の音手がかり試験におけるフリージングの割合を示す。縦軸は投与後1日目および2日目のそれぞれのフリージング(%)を平均値±標準誤差で示したものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

前記式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を示す。

環Aで示される芳香環としては、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が用いられる。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環または3環式）、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられ、特にチオフエンが好ましく用いられる。

環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、置換さ

れていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基または

5  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（以下、置換基A群）などが挙げられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などが挙げられる。

10 該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状の $C_{1-15}$ アルキル基」など、好ましくは $C_{1-8}$ アルキル基が用いられ、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基が用い

15 られ、さらに好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」などが用いられ、より好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルキル基が用いられ、さらに好ましくは $C_{5-7}$ シクロアルキル基が用

20 いられる。

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 $C_{2-18}$ アルケニル基」などが用いられ、より好ましくは $C_{2-6}$ アルケニル基が用いられ、さらに好ましくは $C_{2-4}$ アルケニル基が用いられる。

25 該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」などが用いられ、より好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルケニル基が用いられ、さらに好ましくは $C_{5-7}$ シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパ  
ルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3  
-ペンチニルなどの「C<sub>2-8</sub>アルキニル基」などが用いられ、より好ましくはC  
2-6アルキニル基が用いられ、さらに好ましくはC<sub>2-4</sub>アルキニル基が用いられ  
る。

該「アラルキル基」としては、C<sub>7-16</sub>アラルキル基などが用いられ、具体的  
には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブ  
チルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基および、例えば（1-ナフチル）メチル  
、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなどのナフチル  
-C<sub>1-6</sub>アルキル基などが用いられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、  
フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環  
式のC<sub>6-14</sub>アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられ、好ましくは、  
フェニル、ナフチルなどのC<sub>6-10</sub>アリール基、より好ましくはフェニルが用い  
られる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい  
炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例  
えば、(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カル  
バモイル基、(v)モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基（例えば、  
N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバ  
モイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど；該アルキル基はハロゲン原子、  
ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまた  
はジ-C<sub>2-6</sub>アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-アリルカルバモイルな  
ど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで  
置換されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノ  
ーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-カル  
バモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル-カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ  
カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルア  
ミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、



(vi)カルボキシル基、(vii)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、フェノキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- $C_{2-6}$ アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、*o*-、*m*-または*p*-クロロフェノキシ、*o*-、*m*-または*p*-ブromoフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基および  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ- $C_{1-6}$ アルキル基、ピリジルチオ- $C_{1-6}$ アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基（例えば、メチルス

ルフィニル、エチルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xviii) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xix) アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、N, N-ジエチルアミノスルホニルなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい)、(xx) C<sub>1-10</sub>アシル-アミノ基(例えば、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、ベンゾイルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ等)、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ(例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等); C<sub>1-10</sub>アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい)、ペンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ基、(xxi) モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基(例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど; 該アルカノイル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい)、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル(C<sub>7-16</sub>アラルキル)アミノ基(例、C<sub>1-6</sub>アルキル(ベンジル)アミノ)、C<sub>1-6</sub>アルカノイル(C<sub>7-16</sub>アラルキル)アミノ基(例、C<sub>1-6</sub>アルカノイル(ベンジル)アミノ)、(xxii) 4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノ

カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-オキシ基(例えば、1-ピロリジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジニルカルボニルオキシなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-アミノ基(例えば、1-ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノなど)、4ないし6員環状アミノ-スルホニル基(例えば、1-ピロリジニルスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニルなど)、4ないし6員環状アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xxiii)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルカノイルなど)またはベンゾイル基、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど; 該複素環基はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい)、(xxvi)酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5ないし10員複素環-カルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-

チアゾリルカルボニル、3-、4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-、3-または4-ピリジルカルボニル、2-、4-または5-ピリミジルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど；該複素環基はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい）、(xxvii)ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基、アリール基（例えば、1-または2-ナフチルなど）、(xxviii)ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど）、(xxix)ウレイド基および(xxx) C<sub>1-6</sub>アルキル-ウレイド基（例えば、メチルウレイド、エチルウレイドなど）（以上、置換基B群）などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし16員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5または6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、イン

- ドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ  
オキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピ  
ラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル  
、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニ  
5 ル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリ  
ニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニ  
ル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、  
フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕  
ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリ  
10 ジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、  
イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピ  
リジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル、ベンゾ〔1,2,5  
〕チアジアゾリル、ベンゾ〔1,2,5〕オキサジアゾリル等の8~16員（好  
ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5また  
15 は6員の芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1  
~2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環または前記した5または6員の  
芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2~3個（好ましくは、2  
個）が縮合した複素環、より好ましくは前記した5または6員の芳香族単環式  
複素環基がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。
- 20 該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オ  
キセタニル、チエタニル、ピロリジニル（好ましくは、1-ピロリジニル）、テ  
トラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル（好ましくは、1-ピペリジニ  
ルまたは4-ピペリジニル）、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモ  
ルホリニル、ピペラジニル、1-アザピシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イ  
25 ル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽  
和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、2,3-ジヒドロイ  
ンドリル、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環  
式複素環基1~2個（好ましくは1個）がベンゼン環1~2個（好ましくは1  
個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1~2個（好まし

くは1個)が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1~2個  
(好ましくは1個)と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロ  
キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香  
族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基の一部または全部の二重結合が飽  
5 和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、5  
または6員の芳香族単環式複素環基などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよ  
い置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基  
10 」が有していてもよい置換基(置換基B群)と同様の数の同様な基などが用い  
られる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい  
アミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていて  
もよいチオール基」としては、それぞれ、置換されていてもよい炭化水素基、  
15 アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよ  
いカルバモイル基または置換されていてもよい複素環基などの置換基を有して  
いてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが挙げ  
られる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置  
20 換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環  
Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」に  
おける「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複  
素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化  
水素基」および該「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、  
25 それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭  
化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基(置換基  
B群)と同様の数の同様な基などが用いられる。

該「アシル基」および「エステル化されていてもよいカルボキシル基」とし  
ては、それぞれ、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「アシル基」

および「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが用いられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様の基などが用いられる。

具体的には、環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、(i) ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）および5ないし10員複素環基（例、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基は $C_{1-6}$ アルキル基などで置換されていてもよい）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、(ii) アシル（例えば $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロ

ロエトキシカルボニル等)、フェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基(例、フェニル基)などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など)、(iii)複素環基(環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など)、(iv)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例えばメチル、エチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリクロロエチル等)等の置換基で置換されていてもよいアリール基(環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「アリール基」と同様の基など)等の置換基を有していてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが好ましい例として挙げられる。また、N,N-ジ置換アミノにおける2個の置換基が窒素原子と一緒に becoming 「環状アミノ基」を形成してもよく、該「環状アミノ基」としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、20 ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)、25 アシル(例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メチルスルホニル、ベンゼンスルホニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが用いられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換スルフィニル基」



および「置換スルホニル基」は、それぞれ「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい炭化水素基」または「置換されていてもよい複素環基」などの置換基で置換されたスルフィニル基またはスルホニル基を表す。該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様な基などが用いられる。該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基などが用いられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基であるヒドロキシ基およびアミノ基に置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」における「ヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な基などが用いられ、好ましくは、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、アシル基、アミノ基、複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）などが挙げられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基である「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基（置換基B群）と同様な基などが同様の数用いられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「アシル基」としては、例えば $R^A COOH$ などのカルボン酸、例えば $R^A SO_3H$ などのスルホン酸、例えば $R^A SO_2H$ などのスルフィン酸、または、例えば $R^A OPO(OR^B)OH$ などのリン酸（ $R^A$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^B$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^A CO$ 、 $R^A OCO$ 、 $R^A SO_2$ 、 $R^A SO$ 、 $R^A OPO(OR^B)$ （式中

の記号は前記と同意義を示す)などが用いられる。

$R^A$  (および  $R^B$ ) で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基(置換基B群)と同様の基などが同様の数用いられる。

$R^A CO$ としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルなどが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどの  $R^A$  が低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基である  $R^A CO$  などがより好ましい。

$R^A OCO$ としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられ、なかでも、tert-ブトキシカルボニルなどの  $R^A$  が低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基である  $R^A OCO$  などがより好ましい。

$R^A SO_2$ の  $R^A$ としては、例えばハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチルなど)、またはハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基(例えば、フェニル、p-トリルなど)などが好ましい。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」における「カルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「

置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」の置換基と同様の基（「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」（好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）などの置換基1～2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、「置換されていてもよい複素環基」など）などが挙げられるが、前記「置換されていてもよいアミノ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいカルバゾイル基」）、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基」）などであってもよい。また、N,N-ジ置換カルバモイルにおける2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成してもよく、この様な場合の環状アミノカルボニルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、メチルスルホニル等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが用いられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、式 $-COOR^c$ （ $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基などが挙げられるが、なかでも、遊離のカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、複素環メチルオキシカルボニル等が好ましく用いら

れる。

$R^C$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「炭化水素基」、  
5 「複素環基」が置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が  
10 有していてもよい置換基（置換基B群）と同様の基などが同様の数用いられる。

「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、  
15 ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「低級アルコキシカルボニル」は「低級アルコキシ」の「低級アルキル」部分に置換基を有していてもよく、その置換基としては、環Aが有していても  
20 よい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基（置換基B群）と同様の基などが同様な数用いられる。

「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アリールオキシカルボニル等が好ましい。  
25

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」における複素環としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」と同様のものなどが用いられ、例えば、ピリジル、キノリル、インドリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が好ましく用いられる。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」および「複素環オキシカルボニル」はそれぞれ置換基を有していてもよく、それらの置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基（置換基B群）と同様の基などが同様な数用いられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが用いられる。

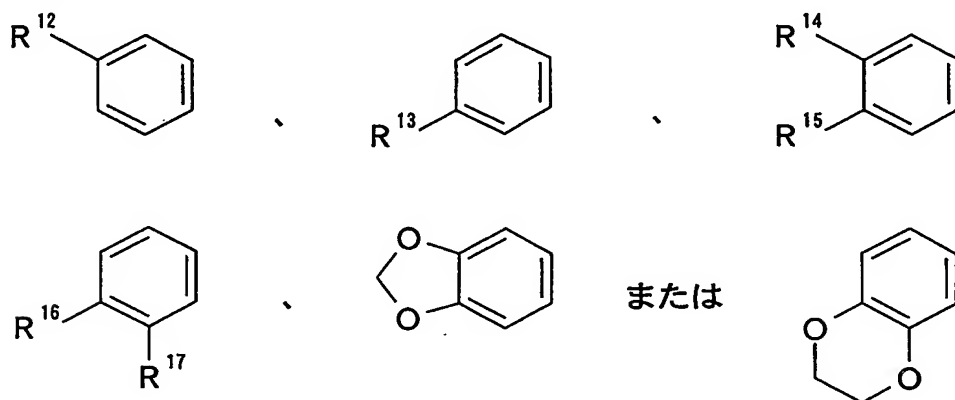
環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン原子（例えば、フッ素など）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）、置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンジルオキシなど）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）などが好ましく用いられ、なかでもハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン原子（例えば、フッ素など）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンジルオキシなど）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エ

チレンジオキシなど)などが好ましい。

これらの置換基は環Aまたは環B上の置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。なかでも、1-イソキノリノン骨格において、6位または(および)7位に置換基を有する場合が好ましい。

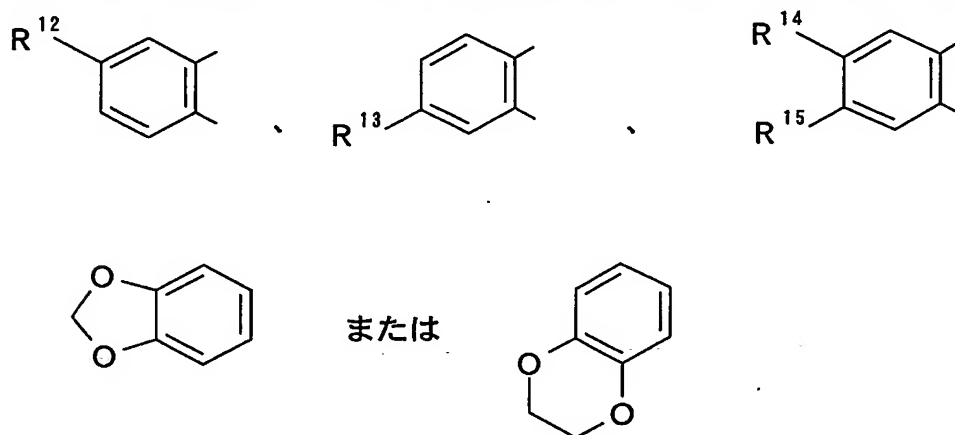
5

前記式中、環Aまたは環Bとしては、式



10

(式中、 $R^{12}$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基を、 $R^{13}$ はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基を、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。)で表されるベンゼン環が好ましく用いられ、なかでも、式



15

(式中、 $R^{12}$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基を、

$R^{13}$ はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基を、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。)で表されるベンゼン環が好ましく用いられる。 $R^{12}$ としては、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基が好ましい。

前記式中、Xは結合手、O、 $NR^4$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を示す。

$R^4$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Xで示される「置換されていてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」(置換基B群)と同様のものが用いられる。

Xとしては、置換されていてもよいアルキレン基が好ましく、なかでもメチレン、エチレン、プロピレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基などが好ましく、特にメチレンが好ましい。

前記式中、 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

該「炭化水素基」および該「複素環基」は、それぞれ置換可能な位置に、置換基を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

5  $R^1$ としては、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基などが好ましい。

「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が用いられ、なかでもイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状の $C_{3-6}$ アルキル基が好ましい。

15 「置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどの $C_{3-10}$ シクロアルキル基などが好ましい。

「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」としては、例えば、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）などが用いられる。

25 前記式中、 $R^2$ は式 $-COYR^5$ （Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、Sまたは $NR^6$ （ $R^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、 $R^5$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

$R^2$ 、 $R^5$ または $R^6$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

$R^2$ 、 $R^5$ または $R^6$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、



環Aが有していてもよい置換基としての「置換基されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Yで示される「置換されていてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC<sub>1-6</sub>アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」（置換基B群）と同様のものが用いられる。

R<sup>2</sup>としては、式-COYR<sup>5</sup>で表される基が好ましい。

Yとしては、OまたはNR<sup>6</sup>が好ましく、特にOが好ましい。

R<sup>6</sup>としては、例えば、水素原子やメチル、エチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。

R<sup>5</sup>としては、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基（好ましくは、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基）、置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基、置換されていてもよい複素環基などが好ましい。これらC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、複素環基が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基（置換基B群）と同様のものが用いられる。

「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素など）、アミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ）、C<sub>1-6</sub>アルキル（C<sub>7-16</sub>アラルキル）アミノ基（例、メチル（ベンジル）アミノ）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど、特に1-ピロリジニル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、なかでも無置換のC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、特にイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状のC<sub>3-6</sub>アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどが好ましく、なかでも $C_{3-8}$ シクロアルキル基などが好ましく、特に $C_{5-7}$ シクロアルキル基が好ましい。

「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などで置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）が好ましい。

「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルなどが好ましい。

$R^5$ としては、特にイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状の $C_{3-6}$ アルキル基やアダマンチルなどの $C_{3-10}$ シクロアルキル基が好ましく、とりわけイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの分岐状の $C_{3-6}$ アルキル基が好ましい。

前記式中、 $R^3$ は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式 $-S(O)_nR^7$ （ $R^7$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 $n$ は0～2の整数を示す）で表される基を示す。

$R^3$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。

$R^7$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。 $n$ は0～2の整数を示すが、なかでも0が好ましい。

$R^3$ としては、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいア

ミノ基または置換されていてもよい炭化水素基などが好ましく、なかでも置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。

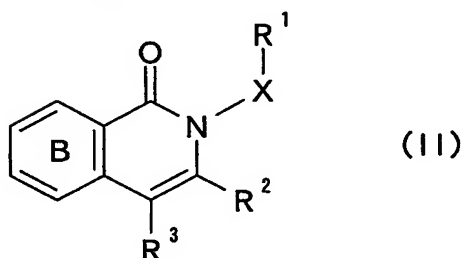
- 「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。具体的には、
- (i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど、特に1-ピロリジニル）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし16員の芳香族複素環基（例えば、インドリル）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(iii)  $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、(iv)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）、(v)  $R^{AA}SO_2-$ （ $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）を示す）で表される基などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられ、なかでも
- (i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(iii)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）、（

- iv)  $R^{AA}SO_2-$  ( $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチルなど)を示す)で表される基などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられる。「置換されていてもよいアミノ基」としては、アミノ基が好ましい。「置換されていてもよい炭化水素基」としては、フェニルなどの $C_{6-14}$ アリール基が好ましい。

$R^3$ としては、特にヒドロキシ基が好ましい。

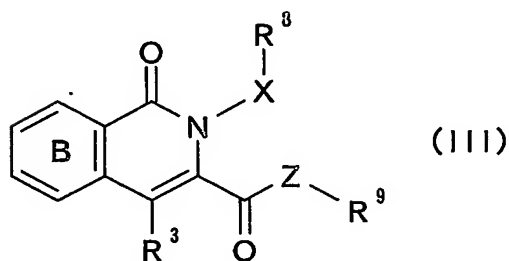
上記式(I)で表される化合物としては、例えば、

(1) 式



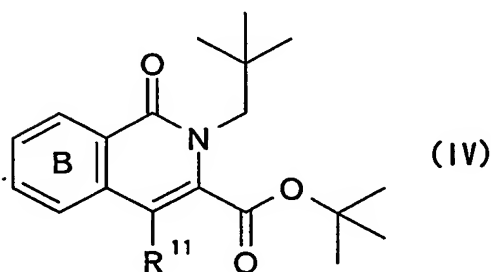
- 10 [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物、

(2) 式



- 15 [式中、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、Sまたは $NR^{10}$  ( $R^{10}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物、

(3) 式



〔式中、 $R^{11}$ は置換されていてもよいヒドロキシ基を、環Bは前記と同意義を示す。〕で表される化合物などが好ましく用いられる。

5 Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、Sまたは $NR^{10}$  ( $R^{10}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す。

Zで示される「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

10 該「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」(置換基B群)と同様のものが用いられる。

15  $R^{10}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Zとしては、Oまたは $NR^{10}$ が好ましい。 $R^{10}$ としては、例えば、水素原子やメチル、エチルなどの $C_{1-6}$ アルキル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

なかでも、ZとしてはOまたはNHが好ましく、特にOが好ましい。

20  $R^8$ または $R^9$ で示される「置換されていてもよい分岐状の炭化水素基」の「分岐状の炭化水素基」としては、例えば、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状の $C_{3-6}$ アルキル基、アダマンチル基などが用いられる。

25 なお、 $R^8$ および $R^9$ としては、嵩高い基であれば、「置換されていてもよい分岐状の炭化水素基」に限定する必要はない。

「分岐状の炭化水素基」の置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」(置換基B群)と同様のものが用いられるが、なかでもハロゲン原子(例、フッ素など)などが好ましい。

$R^8$ または $R^9$ としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの無置換の分岐状の $C_{3-6}$ アルキル基が好ましい。

$R^{11}$ で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、 $R^3$ で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものが用いられ、なかでも置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましい。

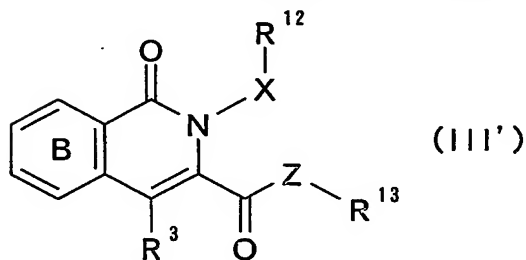
具体的には、(i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど、特に1-ピロリジニル）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし16員の芳香族複素環基（例えば、インドリル）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(iii)  $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）、(iv)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）、(v)  $R^{AA}SO_2-$ （ $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）を示す）で表される基などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられ、なかでも(i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）

などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（iii） $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）、（iv） $R^{AA}SO_2-$ （ $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）を示す）で表される基  
 5    などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく用いられる。

$R^{11}$ としては、特にヒドロキシ基が好ましい。

上記式（I）で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例1～22または実施例1～28で製造される化合物などが好ましい。

10    上記式（I）で表される化合物のうち、式



〔式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ置換されていてもよい $C_3$ 以上の炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル、4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く）は新規な化合物である。  
 15  
 20

$R^{12}$ および $R^{13}$ で示される「置換されていてもよい $C_3$ 以上の炭化水素基」の「 $C_3$ 以上の炭化水素基」としては、例えばプロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリ  
 25    デシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの直鎖状または分枝状の $C_{3-15}$ アルキル基やアダマンチルなどの $C_{3-10}$ シクロアルキル基などが用いられ、なかでも

C<sub>3-8</sub>アルキル基が好ましく、さらにはC<sub>3-6</sub>アルキル基が好ましい。組み合わせとしては、R<sup>12</sup>が直鎖状または分枝状のC<sub>3-15</sub>アルキル基またはC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基で、R<sup>13</sup>で直鎖状または分枝状のC<sub>3-15</sub>アルキル基の場合が好ましい。

- 5      また、「C<sub>3</sub>以上の炭化水素基」としては、C<sub>3</sub>以上の分岐状の炭化水素基が好ましく、例えば、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状のC<sub>3-6</sub>アルキル基、アダマンチル基などが用いられ、特にtert-ブチルが好ましい。

- 10      「C<sub>3</sub>以上の炭化水素基」の置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてよい炭化水素基」の「置換基」（置換基B群）と同様のものが用いられるが、なかでもハロゲン原子（例、フッ素など）などが好ましい。

R<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの無置換の分岐状のC<sub>3-6</sub>アルキル基が好ましい。

- 15      Xとしてはメチレン基が好ましい。

Zとしては酸素原子が好ましい。

R<sup>12</sup>としては、イソプロピル、tert-ブチルまたはアダマンチルが好ましく、特にtert-ブチルが特に好ましい。

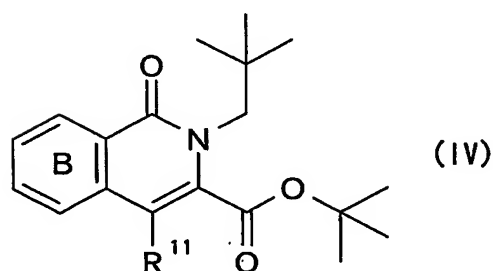
R<sup>13</sup>としては、tert-ブチルが特に好ましい。

- 20      R<sup>3</sup>としては、前述した置換されていてよいヒドロキシ基が好ましい。具体的には、(i) ハロゲン原子（例、フッ素など）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど、特に1-ピロリジニル）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし16員の芳香族複素環基（例えば、インドリル）などで置換されていてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
- 25



- sec-ブチル、tert-ブチルなど)、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(iii)  $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル)、(iv)  $C_{7-16}$ アラルキル基(例、ベンジル)、
- 5 (v)  $R^{AA}SO_2-$  ( $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチルなど)を示す)で表される基などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく、なかでも(i)ハロゲン原子(例、フッ素など)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)、(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(iii)  $C_{7-16}$ アラルキル基(例、ベンジル)、(iv)  $R^{AA}SO_2-$  ( $R^{AA}$ はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチルなど)を示す)で表される基などから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が好ましく、特にヒドロキシ
- 10 基が好ましい。
- 15 20

なかでも、化合物(III')としては、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物が好ましく用いられる。

- 25 さらに、上記式(I)で表される化合物のうち、(i) 7-プロモ-4-ヒドロキ

シ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチル  
エステルまたはその塩、 (ii) 8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジ  
ヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルエステ  
ルまたはその塩、 (iii) N-{2-[ベンジル(メチル)アミノ]エチル}-6,7-ジクロロ-4-  
5 メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサ  
ミドまたはその塩（特に、塩酸塩）、 (iv) 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネ  
オペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステ  
ルまたはその塩、または (v) 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オ  
キソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステルまたはその塩も  
10 新規な化合物である。

上記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称する  
ことがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等  
による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、  
加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解  
15 などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロド  
ラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化  
された化合物（例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニ  
ル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジ  
オキサラン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピ  
20 ロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化  
合物など）、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう  
酸化された化合物（例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミト  
イル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニ  
ル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化  
25 合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化  
合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カル  
ボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキ  
シメチル、ルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリ  
ジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イ

ル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

5 また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩; カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩; アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-  
10 ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタン  
15 スルホン酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

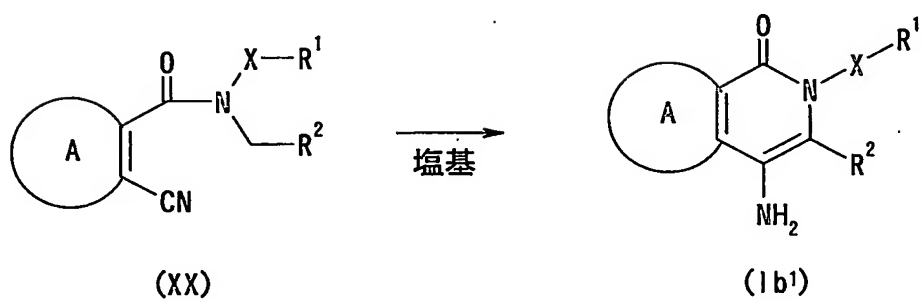
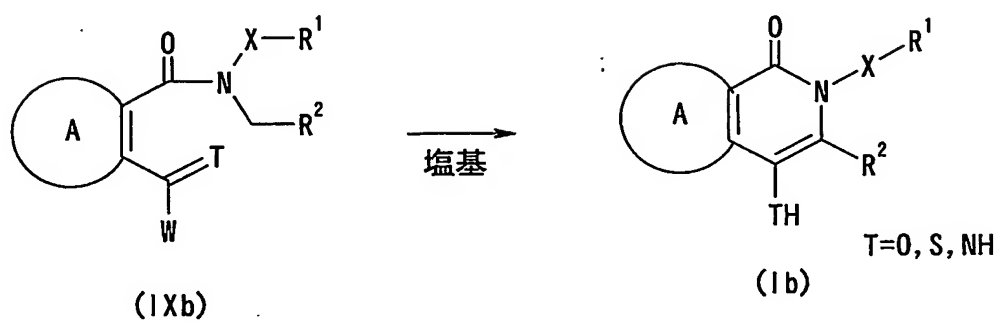
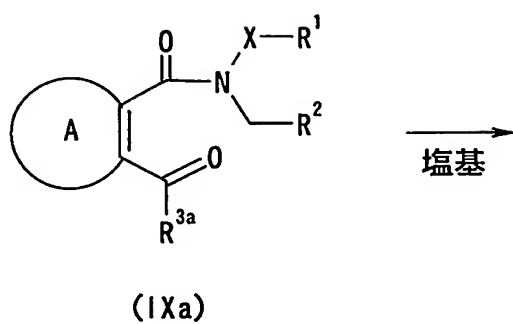
このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩 (例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等) 等の  
25 無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

化合物（I）の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは自体公知の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

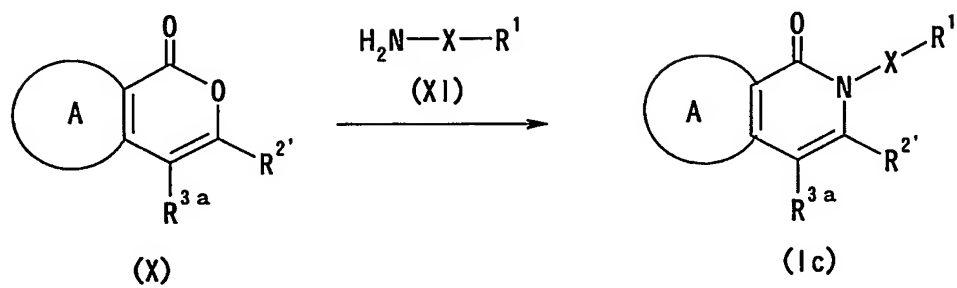
5 化合物（I）またはその塩は、例えば、特開平10-298164、特開2000-72675、特開2000-72751、EP-481383、EP-566069、EP-585913、EP-634402、EP-652218、WO02/62764などに記載の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

10 具体的には、化合物（I）またはその塩は、例えば、以下に示す方A～F法で製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（I）の塩と同様なものが挙げられる。

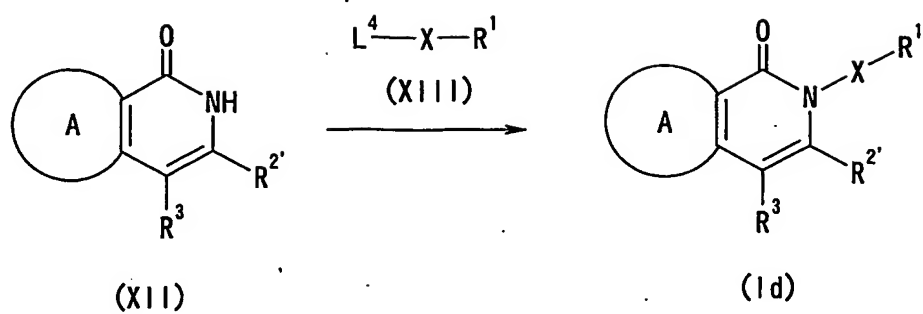
方法A



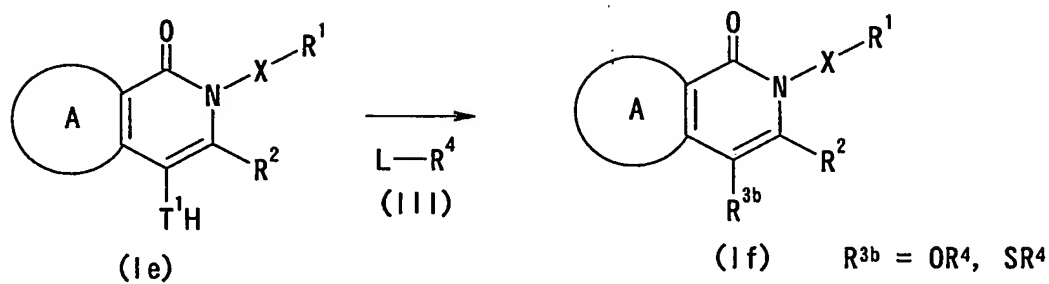
方法B



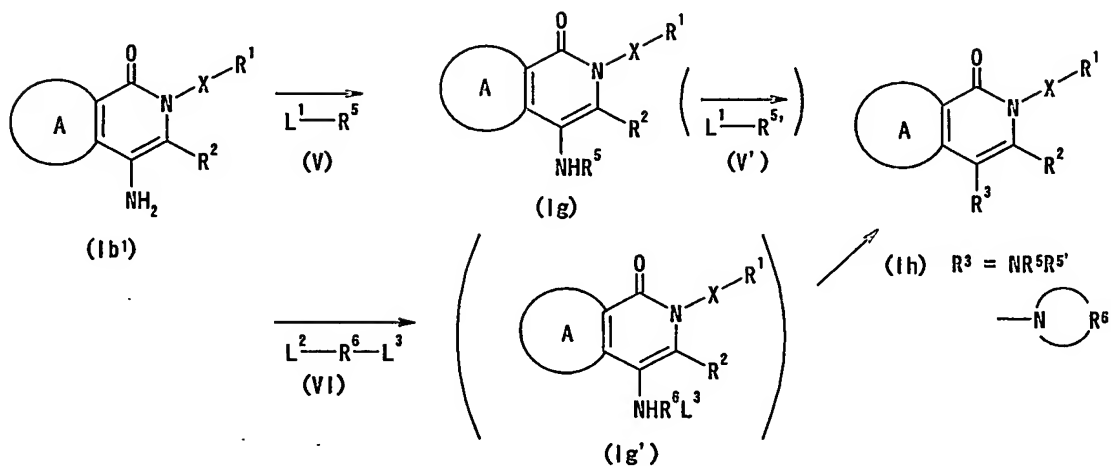
方法C



## 方法D

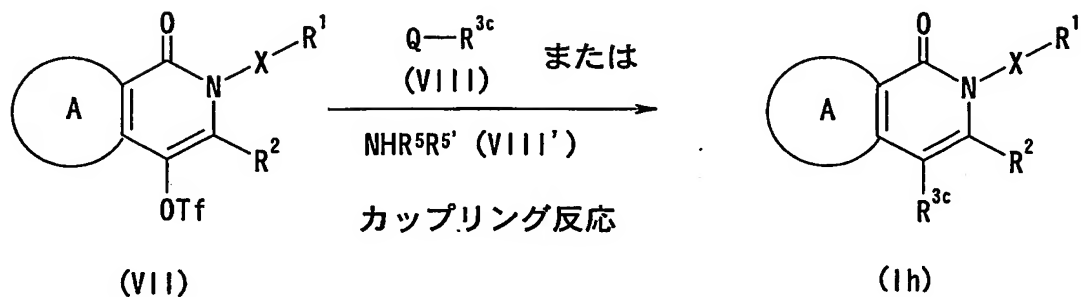


## 方法E



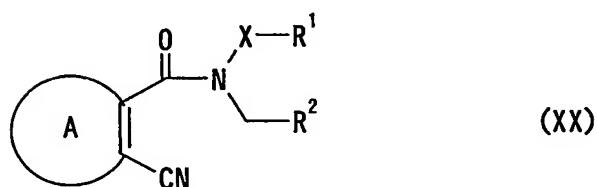
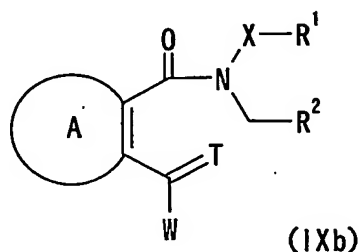
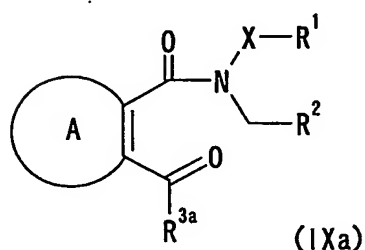
5

## 方法F



## 方法A

化合物(I)の $R^3$ が置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、ヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基である場合、式(I X a) (I X b) または (X X)



5

〔式中、 $R^{3a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を、TはO、SまたはNHを、Wはイミダゾリル基、低級アルキルコキシ基または低級アルキルチオ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I X a)、(I X b) または (X X)、あるいはそれらの塩を分子内環化させることによって化合物(I)の $R^3$ が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である化合物(I a) またはその塩、化合物(I)の $R^3$ がヒドロキシ基、チオール基またはアミノ基である化合物(I b) またはその塩、あるいは化合物(I)の $R^3$ がアミノ基である化合物(I b¹) またはその塩をそれぞれ製造することができる。

15

本環化反応は化合物(I X a) あるいは (I X b) に塩基を作用させることにより行われる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジ  
20 オキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、

例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニ  
5 トリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド  
10 等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン  
15 、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド  
20 等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応では、化合物(IXa)、(IXb)あるいは(XX)1モルに対して塩基を約0.01ないし約100モル、好ましくは約0.1ないし約3モル用いる。

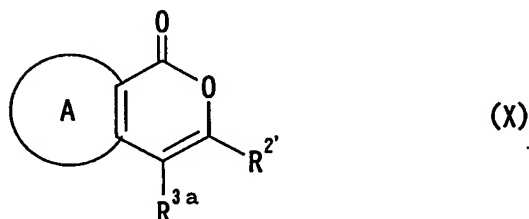
反応温度は約-80℃ないし約200℃、好ましくは約-20℃ないし約1  
25 00℃である。

反応時間は化合物(IXa)、(IXb)あるいは(XX)、塩基触媒の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

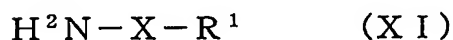
方法B



化合物 (I) の  $R^3$  が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である場合、式 (X)



〔式中、 $R^{2'}$  はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、 $R^{3a}$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、  
5 その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) またはその塩と式 (X I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミノ化合物 (X I) また  
10 はその塩とを反応させた後、脱水させることによって、化合物 (I) の  $R^3$  が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基である化合物 (I c) またはその塩を製造することができる。

本反応は無溶媒または溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、  
15 イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、  
20 1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、  
25 スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、そのような塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が用いられる。

本反応では、化合物（X）1モルに対して化合物（X I）を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約5モル用いる。

反応温度は約-20℃ないし約150℃、好ましくは約10℃ないし約80℃である。

反応時間は化合物（X）または（X I）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

また、本反応の脱水工程は、条件によっては化合物（X）と化合物（X I）の反応のみで完了することもあるが、通常は酸を用いて脱水させる。かかる酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸類、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテラート、四塩化チタンなどのルイス酸類などが用いられる。

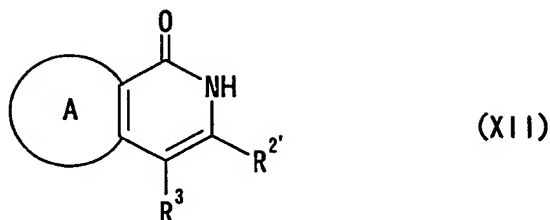
脱水工程に用いられる溶媒は反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、このような溶媒は、化合物（X）と化合物（X I）の反応で用いる溶媒が用いられる。

反応温度は約-20℃ないし約200℃、好ましくは約0℃ないし約120℃である。

反応時間は反応条件により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約15時間である。

#### 方法C

化合物（I）のXが結合手またはアルキレン基である場合、式（X I I）



〔式中、 $R^{2'}$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XII) と式 (XIII)



- 5 〔式中、 $L^4$  は脱離基（前記  $L$  と同意義を示す）を、 $X^1$  は結合手またはアルキレン基を示す。〕で表される化合物 (XIII) を反応させることにより、化合物 (I) の  $X$  が結合手またはアルキレン基である化合物 (Id) を製造することができる。

- 10 本法は化合物 (XII) またはその塩を、化合物 (XIII) またはその塩を用いてアルキル化反応することにより行われる。

- 本反応は一般に溶媒中、塩基の存在下に行われる。本反応に用いる塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数 1 ないし 6
- 15 の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (*n*-プロピル) アミン、トリ (*n*-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-
- 20 -メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン等の有機アミン類、2-*tert*-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が挙げられる。

- 25 また、かかる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ

- ノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

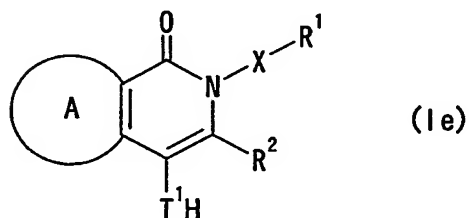
本反応では、化合物(X I I) 1モルに対して化合物(X I I I) 約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルを用いる。

反応温度は約-50℃ないし約150℃、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。

- 反応時間は化合物(X I I) または(X I I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法D

- 化合物(I) のR<sup>3</sup>が置換されたヒドロキシ基または置換されたチオール基である場合、式(I e)



〔式中、T<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子を表し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I e) またはその塩と式(I I I)



- 〔Lは脱離基(例、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など) または式 R<sup>L</sup>-SO<sub>2</sub>-O- (式中、R<sup>L</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキ

ル基または置換されていてもよいフェニル基などを示す) で表される基など) またはヒドロキシ基を示し、 $R^4$ は前記 $R^3$ で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されたチオール基」におけるヒドロキシ基またはチオール基が有する置換基に相当する基を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることによって化合物(I)を製造することができる。

#### 方法D-1

Lがヒドロキシ基の場合、化合物(I e)は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、光延反応によってアルキル化することができる。

本反応では溶媒として、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のカルボン酸アミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、その他アセトニトリル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の通常用いられる非プロトン性溶媒を用いることが出来る。なかでも、テトラヒドロフランが好ましい。

光延反応においては試薬として、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド等のアゾジカルボン酸類と、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のホスフィン類の組合せが好んで用いられる。また、シアノメチレントリブチルホスホラン等のホスホラン類を単独で用いることもできる。

本反応は、化合物(I e) 1モルに対してアルコール類1~3モル程度および光延反応試薬1~3モル程度を用い、テトラヒドロフラン中、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは0℃~室温程度で1~20時間程度行うのがよい。

#### 方法D-2

Lが脱離基の場合、前記式中、 $R^L$ で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチ

ルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。 $R^L$ で示されるハロゲン原子（例えば  
5 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

$R^L$ で示される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イ  
10 ソプロポキシ、ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基等が用いられる。

本反応はアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことが出来る。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素  
15 化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（n-プロ  
20 ピル）アミン、トリ（n-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7  
25 -ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

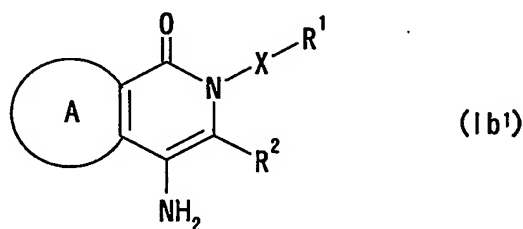
また本反応においては、反応促進剤としてヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を添加することもできる。

本反応で用いる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、  
 5 ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-  
 10 -ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応は、化合物(I e) 1モルに対して、アルキル化剤(III) 1~3モル程度、塩基1~3モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40  
 15 時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

#### 方法E

化合物(I)のR<sup>3</sup>が置換されたアミノ基である場合(環状アミノ基を含む)、式(I b<sup>1</sup>)

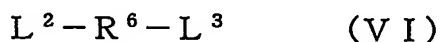


20 [式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(I b<sup>1</sup>)またはその塩と式(V) (および(V'))



[式中、L<sup>1</sup>は脱離基を示し、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>はそれぞれ前記「置換されていて  
 もよいアミノ基」におけるアミノ基が有する置換基に相当する基を示す。]、

25 もしくは式(VI)



〔式中、 $L^2$ 及び $L^3$ はそれぞれ脱離基を示し、 $R^6$ は $R^3$ で示される環状アミノ基を形成しうる2価の基を示す。〕で表されるアルキル化剤もしくはアシル化剤またはその塩とを反応させることによって化合物(I)を製造することができる。

- 5  $L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ で示される脱離基としては、それぞれ前記Lで示される脱離基と同様の基などが用いられる。

本反応はアシル化反応もしくはアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことが出来る。本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えば  
10 リチウムエトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブ  
15 チル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、  
20 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

本反応で用いる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソ  
25 プロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トル



エン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

- 5 化合物 (I b<sup>1</sup>) に化合物 (V) を反応させて化合物 (I) を得る場合、反応は一段階もしくは二段階行い、二段階行う場合、一段階目と二段階目で用いる化合物 (V) および (V')、塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

- 10 本反応は化合物 (I b<sup>1</sup>) もしくは化合物 (I g) 1モルに対して、化合物 (V) もしくは化合物 (V') 1~3モル程度、塩基1~3モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

- 15 また、化合物 (I b<sup>1</sup>) に化合物 (V I) を反応させて化合物 (I) を得る場合、反応は、L<sup>2</sup>及びL<sup>3</sup>の置換を一段階で進行させても二段階で進行させても良く、二段階で進行させる場合、用いる塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

- 20 本反応は化合物 (I b<sup>1</sup>) 1モルに対して、化合物 (V I) 1~3モル程度、塩基2~4モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。また、二段階で進行させる場合、二段階目の反応は化合物 (I g') 1モルに対して、塩基2~4モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

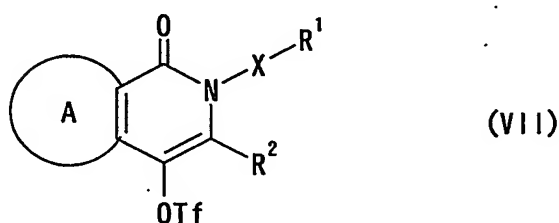
- 25 また、方法Eに類する方法として、化合物 (I) でR<sup>3</sup>が置換されていてもよいピロリルである化合物は、自体公知の方法(例えば、SYNTHETIC COMMUNICATION, 1991年, 21(15-16), p.1567-1576 に示される方法) またはそれに準じた方法に従い、化合物 (I b<sup>1</sup>) に酸もしくは塩基存在下2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン誘導体を作用させて製造することが出来る。

また、化合物 (I) でR<sup>3</sup>が置換されていてもよいトリアゾリルである化合物は、自体公知の方法に従い、化合物 (I b<sup>1</sup>) に1, 2-ビス[(ジメチルアミ

ノ) メチレン]ヒドラジンなどのヒドラジン類 (Journal of American Chemical Society, 1995年, 117(22), p. 5951-5957 など) や [1, 3, 4] オキサジアゾール誘導体 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989年, 26(1), p. 225-230 など) を作用させて製造することが出来る。

## 5 方法F

化合物 (I) の  $R^3$  が置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基である場合、式 (VII)



〔式中、OTf はトリフルオロメタンスルホン基を、他の記号は前記  
10 と同意義を示す。〕で表される化合物 (VII) またはその塩と式 (VIII)



〔式中、Q はクロスカップリング反応可能な原子団基 (例えば、ホウ素、スズ、  
マグネシウム、亜鉛等で結合する原子団基、等) を表し、 $R^{3c}$  は置換されてい  
15 てもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表され  
る化合物 (VIII) またはその塩、もしくは式 (VIII')



〔式中、 $R^5$  及び  $R^{5'}$  は、前記「置換されていてもよいアミノ基」におけるア  
ミノ基が有していてもよい置換基に相当する基を示し、 $R^5$  及び  $R^{5'}$  は窒素原子  
20 と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよい。〕で表されるアミノ化合  
物 (VIII') またはその塩とを反応させて、化合物 (I) を製造することが  
ができる。

本法は化合物 (VII) またはその塩と化合物 (VIII) またはその塩、  
もしくはアミノ化合物 (VIII') またはその塩とを金属触媒存在下にクロ  
25 スカップリング反応 (例えば、鈴木カップリング反応、Heck 反応、Stille  
カップリング反応、Buchwald のアミノ化反応等) させることに

より、化合物（I）を製造する。

本反応は通常塩基存在下に行い、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本クロスカップリング反応は、一般に金属触媒を用いて反応を促進させることができる。本反応では金属触媒として、さまざまな配位子を有する金属複合

体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-

5 ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど〕、コバルト化合物、白金化合物などが用いられるが、なかでも、パラジウムやニッケル化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VII) 1モルに対して約1~0.000001モル、好ましくは約0.1~0.0001モルである。

10

本反応では、化合物(VII) 1モルに対して化合物(VIII)または化合物(VIII') 約0.8~10モル、好ましくは約0.9~2モル、および、塩基約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルが用いられる。

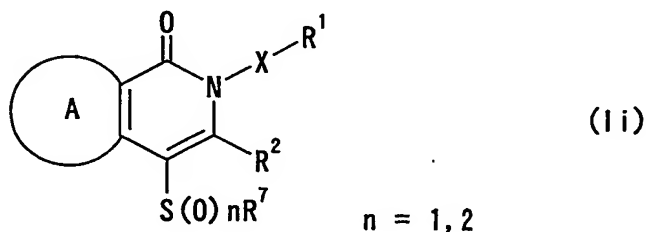
15

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約0℃~約150℃である。

反応時間は化合物(VII)、化合物(VIII)もしくは化合物(VIII')、金属触媒、塩基または溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

## 20 方法G

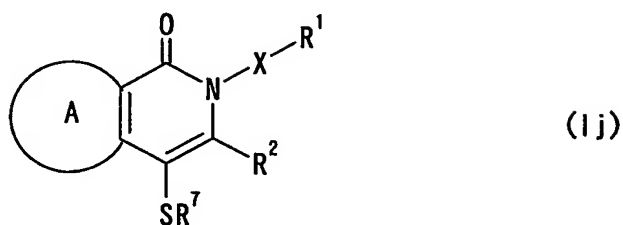
化合物(I)のR<sup>3</sup>が式-SOR<sup>7</sup>または-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>で表される基である式(II)



〔式中、R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは1ないし2を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(II)は、前記した方法Eによって、もしくは、前記した方法

25

Dによって得られる式 (I j)

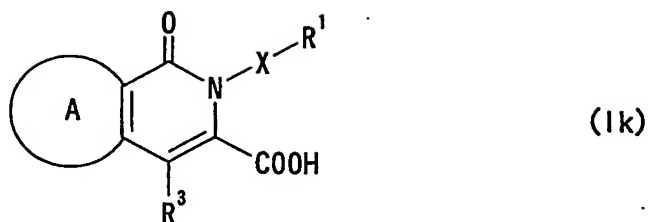


〔式中の他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I j) を酸化することによって得られる。本酸化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば酸化剤を用いる方法等が用いられる。使用される酸化剤の好ましい例としては、例えば過酢酸、3-クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、オキシソンの過酸化物等が挙げられる。通常、スルホキシド化する場合には1当量の酸化剤を用い、スルホン化する場合には2ないし5当量の酸化剤を用いることが好ましい。ただし、メタ過ヨウ素酸ナトリウムは、主にスルホキシド化反応の場合に用いられ、使用量も1当量以上用いることができる。

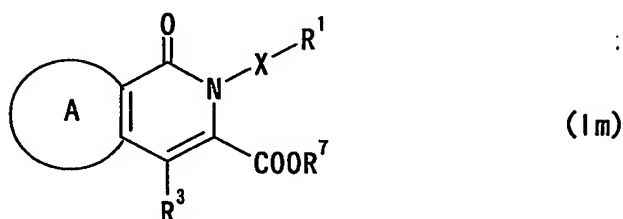
反応は、一般に溶媒中で行うのが有利である。使用される溶媒は、通常水、酢酸、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのアミド類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、およびこれらの混合溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒等が用いられる。反応は通常-20℃ないし120℃（好ましくは0℃ないし50℃）の温度範囲で行われる。反応時間は、通常10分間ないし48時間、好ましくは0.5時間ないし24時間である。

#### 方法H

化合物 (I) の  $R^2$  がカルボキシル基である式 (I k)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (Ik) は、前記した方法A～Eによって得られる式 (Im)



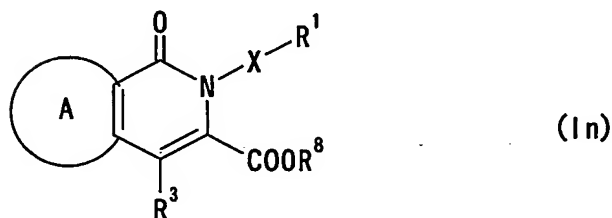
- 5   〔式中、 $R^7$ は置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等) を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (Im) を加水分解することによって得られる。本加水分解反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、紫外光による方法、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法等が用いられる。酸による方法は主に t-ブチルエステルの場合に用いられ、使用される酸の好ましい例としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等が挙げられる。塩基による方法は、通常低級アルキル
- 10   エステルの場合に用いられ、使用される塩基の好ましい例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム等のリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸水素アルカリ金属な
- 15
- 20

らびにアンモニア水等の無機塩基等が挙げられる。還元による方法は、例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル等で保護されたカルボキシ基等の脱保護に適用される。使用される還元法の好ましい例としては、亜鉛／酢酸による還元、接触還元等が挙げられる。紫外光による方法は、例えばo-ニトロベンジルで保護されたカルボキシ基の脱保護に用いられる。テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法は、例えば2-トリメチルシリルエチル等のシリルエーテル型エステルならびにシリルエステル類から保護基を除去し、カルボキシ基を得る方法として用いられる。酢酸パラジウムによる方法は、例えばアリルエステルから保護基を除去してカルボキシ基を得る方法として用いられる。

反応は、一般に溶媒中で行うのが有利である。使用される溶媒は、通常水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の非プロトン性の極性溶媒、およびこれらの混合溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒等が用いられる。液状の酸または塩基は溶媒としても使用できる。反応は通常-20℃ないし120℃（好ましくは0℃ないし100℃）の温度範囲で行われる。反応時間は、通常10分間ないし48時間、好ましくは0.5時間ないし24時間である。

また、このようにして得た化合物（I k）を用い、化合物（I k）のカルボキシ基を自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いて修飾することで様々な誘導体を製造することができる。

例えば、1) 化合物（I k）をエステル化することにより、式（I n）



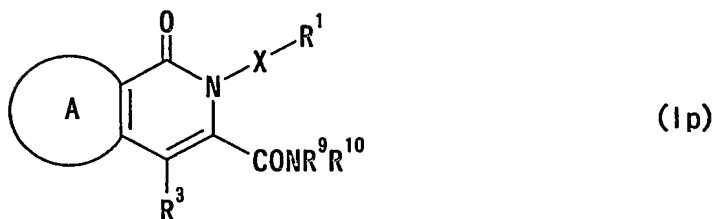
〔式中、R<sup>8</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素または置換基を有していてもよい複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物

物 (I n) を製造することができる。

本エステル化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I k) を  $R^8-L^5$  [式中、 $L^5$  は脱離基 (前記 L と同意義を示す) を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物と塩基存在下に反応させる方法、化合物 (I k) を  $R^8-OH$  で表されるアルコール類と酸触媒存在下に反応させる方法、縮合剤 [例えばカルボジイミド類 (DCC、WSC、DIC 等)、りん酸誘導体 (例えばシアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、BOP-Cl 等) 等] を用いて縮合する方法、あるいはトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル等の試薬を用いる光延反応、さらには化合物 (I k) の反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、活性エステル、酸アジド等) を塩基存在下に  $R^8-OH$  で表されるアルコール類と反応させる方法等を用いることができる。

2)

化合物 (I k) をアミド化することにより、式 (I p)



[式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素原子、または前記  $R^2$  で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」におけるカルバモイル基が有していてもよい置換基に相当する基を示す。] で表される化合物 (I p) を製造することができる。

本アミド化反応は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I k) とアミンに縮合剤 [例えばカルボジイミド類 (DCC、WSC、DIC 等)、りん酸誘導体 (例えばシアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl 等) 等] を作用させる方法、あるいは化合物 (I k) の反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) をアミンと反応させる方法等を用いることができる。

方法 I



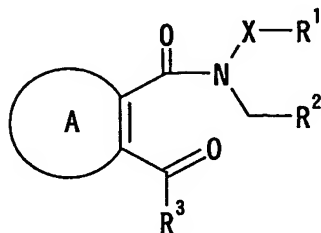
化合物 (I) の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および環 A が有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基（例えば、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など）を有する場合、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

例えばカルボキシル基の場合、前記の方法 G で示したようなエステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。チオール基の場合、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

上述の製造方法 A ないし F において用いられた原料化合物 (IX a)、(IX b)、(XX)、(VII)、(X) および (XII) は、例えば以下に示すように自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

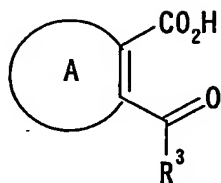
方法 N

式 (IX a)



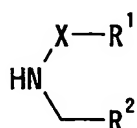
(IXa)

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IX a) またはその塩は、式 (XXII)



(XXII)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXII) またはその塩あるいはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等）を式 (XV)



(XV)

5

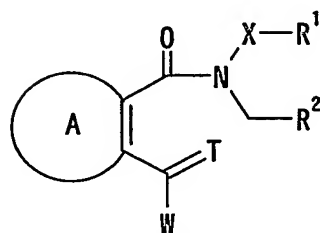
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XV) またはその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物 (XXII) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 H-3 で説明した方法に準じて行われる。

10

方法 I

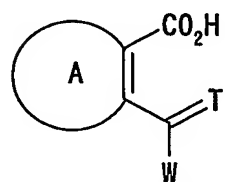
式 (IXb)



(IXb)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミド化合物 (IXb) またはその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式 (XIV)

15



(XIV)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIV) またはその塩あるいはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エス

テル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (XV)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XV) またはその塩とと反応させることにより製造することができる。

- 5 本反応はアミド化反応であり、化合物 (XXII) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法H-3で説明した方法に準じて行われる。

前記I法において用いられる化合物 (IXb) でTが酸素原子である化合物 (IXb²) は、下記J法にしたがって製造することもできる。

#### 10 方法J

式 (XVII)

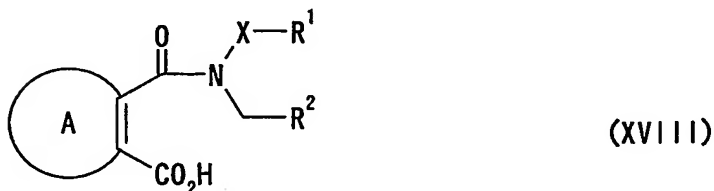


〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (XVII) またはその塩と、式 (XV)



15

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XV) またはその塩と反応させることにより、式 (XVIII)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVIII) ま

たはその塩を製造することができる。

本反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

5 反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチルなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物（X V）の使用量は、化合物（X V I I）に対し、約 1 ～ 約 1 0 モル当量、好ましくは 1 ～ 3 モル当量である。

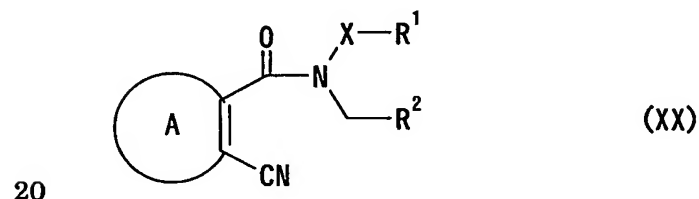
10 反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$  ～  $150^{\circ}\text{C}$  の温度範囲で行われ、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ～  $100^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、通常、10 分間から 48 時間であり、好ましくは 0.5 ～ 20 時間である。

15 このようにして得られる化合物（X V I I I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

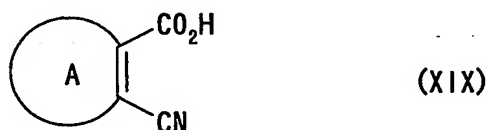
このようにして得られる化合物（X V I I I）は、上記反応 H-1 に示す方法に従い化合物（I X b<sup>2</sup>）へと導かれる。

方法 K

式（X X）



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（X X）またはその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式（X I X）



で表わされる化合物（X I X）またはその塩あるいはその反応性誘導体（例え

ば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (XV)

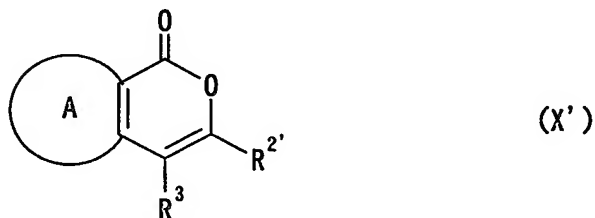


- 5   〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XV) またはその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物 (XIX) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 H-3 で説明した方法に準じて行われる。

方法 L

式 (X')



10

〔式中、 $\text{R}^{2'}$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるイソクマリン化合物 (X) またはその塩は、例えば、次に示す方法、即ち、式 (XXII)



- 15   〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XXII) またはその塩と式 (XXIII)

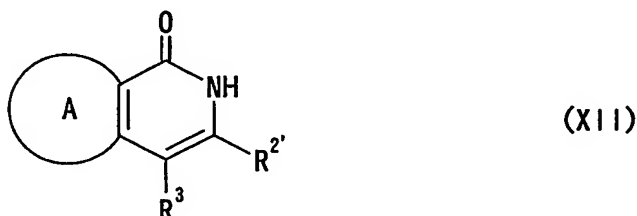


〔式中、Z は脱離基 (前期 L と同意義を示す。) を示し、 $\text{R}^{12}$  は低級 ( $\text{C}_{1-6}$

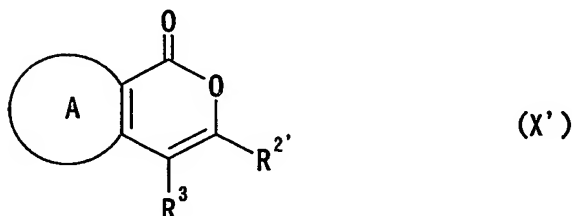
- 5 ) アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等) を示す。) で表される化合物 (X X I I I) またはその塩とを塩基存在下に反応させ、つづいて酸性条件下にて脱水ならびに脱炭酸させてイソクマリン化合物 (X) の3位がカルボキシ基の化合物を製造することができる。また、所望によりそのカルボン酸をエステル化することにより3位エステル体を製造することができる。

## 方法M

## 式 (X I I)



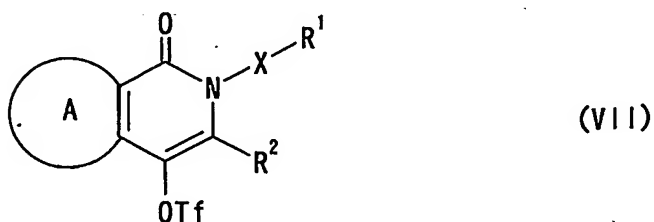
- 10 [式中、 $R^{2'}$  はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (X I I) またはその塩は、式 (X')



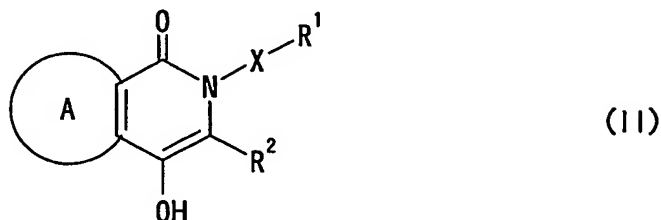
- 15 [式中、 $R^{2'}$  はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (X') またはその塩とアンモニアを反応させた後、酸性条件下で脱水させることにより製造することができる。

## 方法O

## 式 (V I I)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（V I I）またはその塩は、式（I I）



- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I I）またはその
- 5 塩を塩基存在下にトリフラート化試薬（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ビス（トリフルオロメタンスルホンル）アニリン等）と反応させることにより製造することができる。
- 本反応で用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。
- 10
- 15
- 20

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエ

25

一テル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類、  
例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジク  
ロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば *n*-ヘキサン、ベンゼン、トル  
エン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*  
5 , *N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニ  
トリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサ  
メチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

上述の製造方法AないしOにおいて用いられた原料化合物 (XIV)、(X  
V)、(XVII)、(XIX) および (XXI) は市販品を購入するか、  
10 自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法  
に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って  
遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

また、前記した化合物 (I) の製造法の各反応および原料化合物合成の各反  
15 応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキ  
シ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるよう  
な保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除  
去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、  
20  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェ  
ニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-オキシカルボニル (例えば、メトキシカルボ  
ニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル (Boc) など)、アリ  
ルオキシカルボニル (Alloc)、フェニルオキシカルボニル、フルオレニル  
メチルオキシカルボニル (Fmoc)、 $C_{7-10}$ アラキル-カルボニル (例え  
25 ば、ベンジルカルボニルなど)、 $C_{7-10}$ アラキル-オキシカルボニル (例え  
ば、ベンジロキシカルボニル (Z) など)、 $C_{7-10}$ アラキル (例えば、ベ  
ンジルなど)、トリチル、フタロイルまたは*N,N*-ジメチルアミノメチレン  
などが用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子 (例  
えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例え



ば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、アリル、ベンジル、フェニル、トリチルまたはトリアルキルシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

10 ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、ペンゾイル、 $C_{7-10}$ アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、  
15 テトラヒドロピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシなど）、ニトロ基などが用いられ、  
20 置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 $N$ -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

25 このようにして得られる化合物（I）は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（I）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸または有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

- 5 化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

- 10 また、化合物（I）は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。また、化合物（I）は同位元素（例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ など）などで標識されていてもよい。

化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物（I）と略記する）を含有するRFRP受容体機能調節剤は、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。

- 15 RFRP受容体は、RFAミド構造を有するペプチド（例えば、WO00/29441号に記載のRFRP-1、RFRP-2、RFRP-3などのRFRP）が結合し得る受容体であり、例えば、WO00/29441号に記載されているG蛋白質共役型レセプター蛋白質OT7T022（例えば、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を有するヒトRFRP受容体、配列番号：2で表されるアミノ酸配列を有するラットRFRP受容体）などが挙げられる。
- 20

- 機能調節とは、RFRP受容体の機能を阻害する作用（例えば、RFRP受容体拮抗作用、RFRP受容体アンタゴニスト作用）と促進する作用（例えば、RFRP受容体作動作用、RFRP受容体アゴニスト作用）の両方を指すが、本発明ではRFRP受容体の機能を阻害する作用、なかでもRFRP受容体アンタゴニスト作用がより好ましい。
- 25

RFRP受容体の機能調節作用、RFRP受容体アゴニスト作用、RFRP受容体アンタゴニスト作用などは、WO00/29441号に記載されているRFRPとOT7T022との結合性を変化させる化合物のスクリーニング方法などを用いて測定することができる。

本発明のRFRP受容体機能調節剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたRFRP受容体の機能調節作用、特にRFRP受容体拮抗作用（RFRP受容体アンタゴニスト作用）を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、RFAミド構造を有するペプチドRFRP関連病態またはRFRPが関与する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、鎮痛剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、エチルモルヒネ、オキシコドン、ヘロインまたはその塩などのモルヒネ系の麻酔性鎮痛薬）の鎮痛作用促進剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、エチルモルヒネ、オキシコドン、ヘロインまたはその塩などのモルヒネ系の麻酔性鎮痛薬）による耐性回避剤などとして有用である。

さらに、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、プロラクチン分泌調節剤、好ましくはプロラクチン分泌抑制剤としても有用であり、例えば、高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル（Chiari-Frommel）症候群、アルゴンツ・デル・カスティロ（Argonz-del Castillo）症候群、フォーベス・アルブライト（Forbes-Albright）症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群、精子形成異常などの予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、例えば、筋疾患、副腎機能障害、痙攣、攻撃性行動、歩行異常、体温上昇、白血球数減少、血小板数減少、自発行動量の増加または筋力低下などの予防・治療・改善剤として有用である。

さらに、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、男性ホルモン分泌調節剤、好ましくは男性ホルモン分泌阻害剤（男性ホルモン分泌抑制剤）として有用である。具体的には、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、例えば、男性性腺機能不全、造精機能障害に伴う男子不妊症、再生不良性貧血、骨髓線維症、腎性貧血、末期女性性器癌の疼痛緩和、乳癌（例、手術不能乳癌）、乳腺症、乳腺腫瘍、女性化乳房などの予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、例えば、膵グルカゴン分泌抑制剤、血糖低下剤、尿生成抑制剤、記憶学習低下抑制剤（記憶低下抑制剤）として有用であり、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、頻尿、夜尿症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、例えば、膀胱収縮抑制剤として有用であり、例えば、尿失禁、下部尿路疾患、過活動膀胱による切迫尿意、頻尿、過活動膀胱を伴った低緊張性膀胱などの予防・治療剤として有用である。

特に、本発明のRFRP受容体機能調節剤は、鎮痛剤、記憶学習障害の予防・治療剤として有用である。

本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

さらに、本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。

本発明の化合物（I）はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。

本発明のRFRP受容体機能調節剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の本発明の化合物（I）の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約2ないし85重量%、さらに好ましくは約5ないし70重量%である。

本発明の化合物（I）を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、本発明の化合物（I）を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量％デンプンのり液、10ないし20重量％アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量％トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

更に、本発明の化合物（I）を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、  
5 粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、鎮痛目的で患者に経口投与する場合には、成人  
（体重約 60 kg）1 日当りの投与量は有効成分（本発明の化合物（I））として  
10 て約 1 ないし 1000 mg、好ましくは約 3 ないし 300 mg、さらに好ましくは約 10 ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与することができる。

本発明の化合物（I）を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば注射剤）の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あたり  
15 約 0.01 mg ～ 約 100 mg、好ましくは約 0.01 ～ 約 50 mg、より好ましくは約 0.01 ～ 約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮  
20 剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えば  
25 エタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート 80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無

痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

- 5      本発明の化合物（I）と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、精神安定薬、抗精神病薬、  
10    抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、血管収縮薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メ  
15    ディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

- 他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成  
20    したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン  
25    (Netoglitazone)（MCC-555）、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011、(γE)-γ-[[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]ベンゼンブタン酸等、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325

- に記載の化合物、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、パラグリタゾン (Balaglitazone) (NN-2344)、T-131 またはその塩、THR-0921)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ピグアナイド剤 (例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、インスリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤 (例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1 受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR 剤、NN-2211、AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib (8, 35) hGLP-1 (7, 37) NH<sub>2</sub>、CJC-1131 等]、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021 等)、 $\beta$ 3 アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140 等)、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤 (例、T-1095 等)、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498 等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬 (例、AS-2868 等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (W001/25228、W003/42204 記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735 記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Ro-28-1675) 等が挙げられる。
- 25 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット (SNK-860)、ミナルレスタット (ARI-509)、CT-112 等)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば 4-(4-クロ



ロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロ  
 ピル]オキサゾールなど)等)、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬 (例、  
 LY-333531等)、AGE阻害剤 (例、ALT-945、ピマゲジン、  
 ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド (ALT-766)、  
 5 EXO-226、ALT-711、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン等)、  
 活性酸素消去薬 (例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例、チオプリド等)、  
 ソマトスタチン受容体作動薬 (BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレー  
 ティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬等が挙げられる。

高脂血治療剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物  
 10 (例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、  
 フルバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩等) 等)、  
 スクアレン合成酵素阻害剤 (例、W097/10224 に記載の化合物、例えばN-  
 [ [(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメ  
 トキシフェニル)-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン  
 15 -3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物 (例、  
 ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラー  
 ト等)、抗酸化剤 (例、リポ酸、プロブコール) 等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エ  
 ナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシン II 拮抗剤 (例、ロサルタン、  
 20 カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサル  
 タン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキシ  
 -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ  
 -1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤 (例、マニジピ  
 ン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニ  
 25 ジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルアミン、  
 フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキ  
 サンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレ  
 ックス; MCH 受容体拮抗薬 (例、SB-568849; SNAP-7941; W001/82925 および

- W001/87834 に含まれる化合物等) ; ニューロペプチド Y 拮抗薬 (例、CP-422935 等) ; カンナビノイド受容体拮抗薬 (例、SR-141716、SR-147778 等) ; グレリン拮抗薬 ;  $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498 等) 等)、腓りパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット、ATL-962 等)、 $\beta$  3 アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140 等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、CNTF (毛様体神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、FPL-15849 等)、摂食抑制薬 (例、P-57 等) 等が挙げられる。
- 10 利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤 (例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤 (例、スピロノ
- 15 ラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。
- 化学療法剤としては、例えばアルキル化剤 (例、サイクロフォスファミド、
- 20 イフォスファミド等)、代謝拮抗剤 (例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質 (例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤 (例、ピンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも 5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。
- 25 免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分 (例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類 (例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン (例、インターフェロン、インターロイキン (IL) 等)、コロニー刺激因子 (例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等) などが挙げられ、なかでも I

IL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわ

ち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物（I）と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、トリレプタル（Trileptal）、ケπρα（Keppra）、ゾネグラン（Zonegran）、プレギャバリン（Pregabalin）、ハーコセライド（Harkoseride）、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤）、 $\alpha 2$ 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、抗不安薬（例、ベンゾチアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）なども本発明の化合物（I）と併用することができる。

- 本発明の化合物（I）と併用薬物とを組み合わせることにより、
- 25 （1）本発明の化合物（I）または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
  - （2）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物（I）と併用する薬物を選択することができる、
  - （3）本発明の化合物（I）と作用機序が異なる併用薬物を選択することによ

り、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物 (I) と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物 (I) と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物 (I) と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物 (I) と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物 (I) と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物 (I) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、本発明の化合物 (I) ; 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) などが挙げられる。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物 (I) または (および) 上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等とした後に、経口的又は非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内

投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体と同様のものがあげられる。また、更に必要に応じ、前記した本発明の医薬  
5 の製造に用いられてもよい防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

本発明の併用剤における本発明の化合物（I）と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物（I）の含有量は、製剤の  
10 形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし90重量%、好ましくは約0.1  
15 ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物（I）および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。  
20

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物（I）または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HC060（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、  
25

等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルピトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

また、自体公知の方法に従い、本発明の化合物（I）または併用薬物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

さらに、自体公知の方法に従い、本発明の化合物（I）または併用薬物を、油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤と混合することにより、油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダ

イナマイトノーベル社製、ドイツ) など]、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。該徐放性マイクロカプセル剤は、自体公知の方法、例えば、下記〔2〕に示す方法にしたがって製造される。

本発明の化合物(I)は、固形製剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物(I)または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物(I)または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物(I)または併用薬物の舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

#### 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物(I)または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物(I)または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物(I)または併用薬物の濃度は0.5~50w/v%、好ましくは3~20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5~50w/v%、好ましくは3~20w/v%程度である。



また、本注射剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、  
5 等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを  
10 適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤は、pH調節剤の添加により、pH 2～12 好ましくは pH 2.5～8.0 に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物（I）または併用薬物と所望により安息香酸塩又は  
15 /およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

20 注射用水溶液は、例えば 100～121℃の条件で 5～30 分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

25 本発明の化合物（I）または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロー

スプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリ  
ビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共  
重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シ  
ンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ  
5 アクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ  
（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミ  
ノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グ  
リシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, R  
L-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリ  
10 ル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモ  
ニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチ  
ル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ  
社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フ  
ロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエ  
15 ステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙  
げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリ  
マーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸など  
の中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

20 このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、  
例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、  
1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィ  
ル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイ  
ビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）な  
25 どの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカ  
リ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロ  
ース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナ

トリウムなどのヒドロキシアシル基又はカルボキシアシル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### 15 I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロ

ース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F 68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポピドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 100  $\mu\text{m}$  ないし約 1,500  $\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15 % (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10 % (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8 % (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレ

ーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90 % (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50 % (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし 35 % (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1 ないし 100 % の範囲で変化させることができ、好ましくは 1 ないし約 30 % である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリ

セリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

- 5 速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。速放性製剤としては、経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

- 速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいても  
10 よい。用いられる賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチお  
15 よびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

- 速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約  
20 95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

- 速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリ  
25 ドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるも

のを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ  
て使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤  
設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約 0. 0  
5 ~ 約 3 0 w/w %、好ましくは約 0. 5 ~ 約 1 5 w/w % である。

5 速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成  
に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。  
このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、  
アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ  
10 キシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピ  
ロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリ  
コール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエ  
ロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムな  
どのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオ  
15 キシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体  
等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、  
ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味  
剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、  
安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えて  
もよい。

20 上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコ  
ールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要  
により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合  
は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的  
25 には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製  
法と同様の手法により、パーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所  
製）、流動層造粒機 F D - 5 S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿  
式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製すること  
ができる。

- このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕 舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

- 舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。
- 舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物（I）または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。
- 上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガcantガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリア



5 クリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

10 舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物（I）または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

20 粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物（I）または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾

燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物（I）または併用薬物と、本発明の化合物（I）または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物（I）または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物（I）または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子蛋白などの動物性蛋白類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、グアーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物（I）または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよ

い。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびこれらを組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤には、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物(I)または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間(水に)本発明の化合物(I)または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤(上記、舌下錠、バッカルなど)や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物（I）の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物（I）および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01  
5 ～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

10 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好  
15 ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の化合物（I）と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物（I）を投与してもよいし、本発明の化合物（I）を先に投与し、その後で併用薬物  
20 を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物（I）を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物（I）を先に投与する場合、本発明の化合物（I）を投与した  
25 後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物（I） 約0.005～100mg/kgを1日量として

経口投与する。

### 実施例

本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また  
5 本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F  
10 254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型、バリアンMercury 300型またはブル  
15 ッカDPX-300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを $\delta$ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTIR-8200型スペクトロメーターで測定した。

参考例、実施例において、HPLCは以下の条件により測定し、純度等を決定した。  
20

測定機器：島津製作所 LC-10Avpシステム (特記なき場合) またはアジレント 1100システム

カラム：CAPSEL PAK C18UG120 S-3  $\mu$ m, 2.0 X 50mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

25 B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：(A法)：0.00分 (A液/B液=90/10)，2.00分 (A液/B液=5/95)，2.75分 (A液/B液=5/95)，2.76分 (A液/B液=90/10)，3.45分 (A液/B液=90/10)、または (B法)：0.00分 (A液/B液=90/10)，4.00分 (A液/B液=5/95)，5.50分 (A液/B液=5/95)，5.51分 (A液/B液=90/10)，8.00分

(A液/B液=90/10)

注入量：10  $\mu$ l、流速：0.5 ml/min、検出法：UV 220nm

参考例、実施例において、マススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

- 5 測定機器：マイクロマス社 プラットフォームII、ウオーターズ社 ZQ、ウオーターズ社 ZMD、または日本電子株式会社 JMS-AX505W

イオン化法：大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)、電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI)、または高速原子衝突イオン化法 (Fast Atom Bombardment : FAB)

- 10 参考例、実施例における化合物の精製はカラムクロマトグラフィーの他、以下に記した分取HPLC機器あるいは中圧分取LC機器を用いた。

1) 分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu$ m, 50 X 20 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

- 15 B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分 (A液/B液=90/10)，1.20分 (A液/B液=90/10)，4.75分 (A液/B液=0/100)，7.30分 (A液/B液=0/100)，7.40分 (A液/B液=90/10)，7.50分 (A液/B液=90/10)

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

- 20 2) 中圧分取LC機器：モリテックス社ハイスループット精製システム (purif 8)

カラム：山善株式会社 HI-FLASH<sup>TM</sup> COLUMN (シリカゲル：40  $\mu$ m, 60 Å)、26 x 100 mmまたは20 x 65 mm

流速：20 ml/分

検出法：UV 254nm 混合溶媒において ( ) 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。

- 25 また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)

d : ダブレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

- q : クワルテット (quartet)  
 dd : ダブルダブレット (double doublet)  
 m : マルチブレット (multiplet)  
 br : ブロード (broad)  
 5 brs : ブロード シングレット (broad singlet)  
 J : カップリング定数 (coupling constant)  
 CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
 DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴  
 10 WSC : 水溶性カルボジイミド  
 THF : テトラヒドロフラン  
 DMF : ジメチルホルムアミド  
 DMSO : ジメチルスルホキシド

- 本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC  
 15 - IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該  
 分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸  
 に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとす  
 る。

- DNA : デオキシリボ核酸  
 20 cDNA : 相補的デオキシリボ核酸  
 A : アデニン  
 T : チミン  
 G : グアニン  
 C : シトシン  
 25 Gly : グリシン  
 Ala : アラニン  
 Val : バリン  
 Leu : ロイシン  
 Ile : イソロイシン

	S e r	: セリン
	T h r	: スレオニン
	C y s	: システイン
	M e t	: メチオニン
5	G l u	: グルタミン酸
	A s p	: アスパラギン酸
	L y s	: リジン
	A r g	: アルギニン
	H i s	: ヒスチジン
10	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
	T r p	: トリプトファン
	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
15	G l n	: グルタミン

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ヒト型RFRP受容体（OT7T022）のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：2〕

20 ラット型RFRP受容体（OT7T022）のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：3〕

ヒトRFRPのアミノ酸配列を示す。

## 実施例

### 25 参考例1

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例1（1）記載の方法により表題化合物を得た



。

## 参考例 2

4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノ  
リンカルボン酸エチルエステル

- 5 WO 02/62764 の実施例 1 (2) 記載の方法により表題化合物を得た

。

## 参考例 3

4-ブトキシ-7-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノ  
リンカルボン酸エチルエステル

- 10 WO 02/62764 の実施例 2 (1) 記載の方法により表題化合物を得た

。

## 参考例 4

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソ  
キノリンカルボン酸エチルエステル

- 15 WO 02/62764 の実施例 27 (1) 記載の方法により表題化合物を得  
た。

## 参考例 5

6,7-ジクロロ-2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ  
-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

- 20 WO 02/62764 の実施例 35 (1) 記載の方法により表題化合物を得  
た。

## 参考例 6

4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボ  
ン酸エチルエステル

- 25 WO 02/62764 の実施例 46 (1) 記載の方法により表題化合物を得  
た。

## 参考例 7

4-ヒドロキシ-7-メチル-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノ  
リンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例50(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例8

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノ  
5 リンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例51(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例9

4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ  
10 -3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例52(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例10

4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-6-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ  
15 -3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例53(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例11

4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[g]イソキノリ  
20 ン-3-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764の実施例56(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例12

4-ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノ  
25 リンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 02/62764の実施例57(2)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例13

6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-

イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例58(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例14

- 5 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例63(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例15

- 10 5,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例69(2)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例16

- 15 6,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例70(2)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例17

- 20 4-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764の実施例71(2)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例18

- 25 4-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル

WO 02/62764の実施例72(2)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例19

6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例83(1)記載の方法により表題化合物を得た。

5 参考例20

7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

10 WO 02/62764の実施例150(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例21

15 2-シクロプロピルメチル-7-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステルおよび2-シクロプロピルメチル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル

WO 02/62764の実施例149(1)記載の方法により表題化合物を得た。

参考例22

20 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 02/62764の実施例161(1)記載の方法により表題化合物を得た。

25 実施例1

7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

4-フルオロフタル酸無水物(6.59 g)のメタノール(100 mL)懸濁溶液に28%ナトリウムメチラート溶液(15 mL)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応

液を1規定塩酸 (150 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (200 mL) に溶解し、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸tert-ブチルエステル (11.66 g) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (14.3 g) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.87 g) を添加し、室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解して0℃でカリウムtert-ブトキシド (6.48 g) を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、先に溶出する成分を濃縮し、無色結晶の表題化合物 (2.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.55 (2H, br), 7.45 (1H, m), 8.04-20 (2H, m), 10.88 (1H, s).

#### 実施例 2

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

実施例 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製において、後に溶出する成分を濃縮して、無色結晶の表題化合物 (3.85 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.57 (2H, br), 7.34 (1H, dt, J=8.8, 2.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 8.46 (1H, dd, J=8.8, 5.5 Hz), 10.67 (1H, s).

#### 実施例 3

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

4,5-ジクロロフタル酸無水物 (5.0 g) 、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸tert-ブチルエステル (4.64 g) およびトリエチルアミン (4.66 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液およびブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をアセトン (50 ml) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.18 g) とヨウ化メチル (6.4 g) を添加した。その混合物を室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100 ml) に溶解して0℃でカリウムtert-ブトキシド (2.58 g) を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液(150 ml) に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水およびメタノールで洗浄して表題化合物 (6.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85 (9H, s), 1.65 (9H, s), 4.45 (2H, br), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 10.71 (1H, s).

#### 実施例 4

4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (399 mg) と1-ブタノール (180 mg) とトリフェニルホスフィン (390 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (260 mg) を添加し、その混合物を室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (310 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (9H, s), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.81 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.00 (2H, br), 7.80 (1H, s), 8.49 (1H, s).

#### 25 実施例 5

6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (399 mg) と炭酸カリウム (138

mg)のDMF (20 ml) 溶液にヨウ化メチル (420 mg)を添加し、その混合物を室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (300 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.96 (9H, s), 1.64 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.03 (2H, br), 7.84 (1H, s), 8.50 (1H, s).

#### 実施例 6

4-ベンジルオキシ-6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg) とベンジルアルコール (97 mg) とトリフェニルホスフィン (157 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (157 mg)を添加し、その混合物を室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (90 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.98 (9H, s), 1.56 (9H, s), 4.04 (2H, br), 5.04 (2H, 2H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.75 (1H, s), 8.50 (1H, s).

#### 実施例 7

6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホン酸オキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g) とピリジン (2.5 g) の塩化メチレン溶液 (90ml) に、 $-78^\circ\text{C}$  攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.9g) を加え、5分間攪拌した。 $0^\circ\text{C}$  にてさらに1時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、白色結晶の標題化合物 (2.5 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.92 (9H, s), 1.64 (9H, s), 4.17 (2H, br), 7.85 (1H, s), 8.50 (1H, s).

#### 実施例 8

5 6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジムロート付のナスフラスコに入った6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (430 mg)、フェニルボロン酸 (118 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (94 mg)、ジメトキシエタン (10 12 ml)、および2規定炭酸ナトリウム水溶液 (3 ml) の混合物を真空ラインで脱気し、アルゴンにより置換し、100℃で15時間攪拌した。反応液を冷却後、セライトにてろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色結晶の表題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.99 (9H, s), 1.15 (9H, s), 4.11 (2H, br), 7.13 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.42-7.49 (3H, m), 8.55 (1H, s).

#### 実施例 9

20 6,7-ジクロロ-4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.00 g, 10.0 mmol)、炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol)、プロモ酢酸エチル (1.7 ml, 15.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の表題化合物 (4.51 g, 収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.95 (9H, s), 1.36 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.65 (9H, s), 4.03 (2H, br), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.59 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.49



(1H, s).

#### 実施例 10

7-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン  
-3-カルボン酸エチルエステル

- 5 4-ブロモフタル酸無水物 (22.70 g, 100 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に2-(ネオペンチルアミノ)酢酸エチルエステル (20.79 g, 120 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) に
- 10 溶解し、炭酸カリウム (13.82 g, 100 mmol) およびヨウ化エチル (9.6 ml, 120 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール (200 mL) に溶解して20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (68.10 g, 200 mmol) を添加した。その混合物を室温で1
- 15 時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、先に溶出する成分を濃縮し、無色結晶の表題化合物 (12.07 g, 31.6%) を得た。

融点 103.5-104°C

- 20 元素分析値  $C_{17}H_{20}NO_4Br$  として

理論値: C, 53.42; H, 5.27; N, 3.66.

実測値: C, 53.66; H, 5.27; N, 3.66.

- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.84 (9H, s), 1.47 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.54 (2H, br), 7.85 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz),
- 25 8.60 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.80 (1H, s).

#### 実施例 11

8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ  
[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルエステル

(1) 6-ブロモ-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルバルデヒド (22.90 g, 100

- mmol) とオルトギ酸トリメチル (109 ml, 1000 mmol) およびパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.95 g, 5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物と N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン (14.5 ml, 96 mmol) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (60 ml, 96 mmol) を 1 時間かけて適下した。適下終了後、二酸化炭素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。得られた混合物を 1 規定塩酸にあげ、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (6.91 g, 50 mmol) およびヨウ化エチル (4.8 ml, 60 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-ホルミル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸エチルエステル (2.12 g, 12%) の結晶を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.12 (2H, s), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 10.55 (1H, s).
- (2) 6-ホルミル-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸エチルエステル (2.22 g, 10 mmol) とリン酸二水素ナトリウム (1.44 g, 12 mmol) と 2-メチル-2-ブテン (4.7 ml, 44 mmol) の tert-ブタノール (20 mL) とテトラヒドロフラン (20 mL) と水 (10 mL) 溶液を室温で 10 分間攪拌した。得られた混合物に、亜塩素酸ナトリウム (3.07 g, 34 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、6-(エトキシカルボニル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (2.11 g, 88%) の油状物を得た。6-(エトキシカルボニル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (2.11 g, 8.9 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (1.1 ml, 12 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (2 drops) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧

下濃縮して、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) 溶解した。得られた溶液を 2-(ネオペンチルアミノ) 酢酸エチルエステル (2.60 g, 15 mmol) の N,N-ジメチルアセタミド (20 mL) 溶液にゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をエタノール (50 mL) に溶解して 20% ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (6.81 g, 20 mmol) を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の表題化合物 (3.11 g, 89%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84 (9H, s), 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.52 (2H, br), 6.14 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.81 (1H, s), 10.92 (1H, s).

#### 実施例 1 2

2-(1-アダマンチルメチル)-6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

4,5-ジクロロフタル酸無水物 (680 mg) と 2-[(1-アダマンチルメチル)アミノ]酢酸 tert-ブチルエステル (880 mg) から、実施例 3 と同様にして、淡黄色結晶の表題化合物 (390 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.70 (21H, m), 1.86-1.92 (3H, m), 4.08 (1H, br), 4.74 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, s), 10.66 (1H, s).

#### 実施例 1 3

6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル シュウ酸塩

実施例 3 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) と 1-(2-クロロエチル)ピロリジン 塩酸塩 (102 mg) の DMF (6.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (346 mg) を添加し、その混合物を 70℃ で 15 時間攪拌した。反応液を

水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6,7-ジクロロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを油状物として得た。この油状物の酢酸エチル溶液 (5.0 ml) に、シュウ酸 (25 mg) の 2-プロパノール (3.0 ml) 溶液を加え、その混合物を室温で5分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルおよび 2-プロパノールで洗浄して、白色結晶の表題化合物 (120 mg) を得た。

フリー体:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.95 (9H, s), 1.62 (9H, s), 1.82-1.95 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.01 (2H, br), 4.07 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 1 4

6,7-ジクロロ-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル シュウ酸塩

実施例 3 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) と 3-ジメチルアミノプロピルクロリド 塩酸塩 (95 mg) から、実施例 1 3 と同様にして、白色結晶の表題化合物 (70 mg) を得た。

フリー体:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.95 (9H, s), 1.63 (9H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.95-4.08 (4H, m), 8.15 (1H, s), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 1 5

2-(1-アダマンチルメチル)-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例 1 2 で得た 2-(1-アダマンチルメチル)-6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg) から、実施例 5 と同様にして、無色結晶の表題化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.50-1.80 (21H, m), 1.89-2.00 (3H, m), 3.78-4.00 (5H, m), 7.84 (1H, s), 8.50 (1H, s).

## 実施例 1 6

N-(tert-ブチル)-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジ  
ヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド

- (1) 実施例 5 で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ  
5 -1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (360 mg) と  
トリフルオロ酢酸 (6.0 ml) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を減  
圧下濃縮後、残留物をジエチルエーテルより再結晶することにより、白色結晶  
の 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソ  
キノリンカルボン酸 (40 mg) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, br), 8.01 (1H,  
s), 8.37 (1H, s).

- (2) 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イ  
ソキノリンカルボン酸 (190 mg) と DMF (20 mg) の THF (4.0 ml) 溶液に、  
0℃でオキサリルクロリド (43 mg) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液  
15 を減圧下濃縮後、残留物を塩化メチレン (3.0 ml) に溶解し、その溶液に tert-  
ブチルアミン (39 mg) とピリジン (126 mg) を添加した。その混合物を室温で  
1 5 時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定  
塩酸水溶液、水およびブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
減圧下濃縮した。 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、  
20 無色結晶の表題化合物 (90 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (9H, s), 1.51 (9H, s) , 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, bs),  
6.43 (1H, bs), 7.77 (1H, s), 8.40 (1H, s).

## 実施例 1 7

- 4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボ  
25 ン酸 tert-ブチルエステル

フタル酸無水物 (740 mg) と 2-(ネオペンチルアミノ)酢酸 tert-ブチルエス  
テル (1.00 g) から、実施例 3 と同様にして、無色結晶の表題化合物 (90 mg)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87 (9H, s), 1.65 (9H, s) , 4.48 (2H, br), 7.59-7.75 (2H,

m), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.45 (1H, d, J=7.8 Hz).

#### 実施例 18

6,7-ジクロロ-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル シュウ酸塩

5 実施例 3 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg) と 2-ジメチルアミノエチルクロリド 塩酸塩 (86 mg) から、実施例 13 と同様にして、白色結晶の表題化合物 (96 mg) を合成した。

フリー体:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.95 (9H, s), 1.62 (9H, s), 2.38 (6H, s),  
10 2.70-2.74 (2H, m), 4.01 (2H, br), 4.02-4.07 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 19

N-{2-[ペンジル(メチル)アミノ]エチル}-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

15 実施例 16 (1) で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (170 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (76 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (107 mg)、およびトリエチルアミン (95 mg) の DMF (5.0 ml) 溶液に、N-ペンジル-N-メチル-1,2-エタンジアミン (92 mg) を添加し、室温で 15 時間  
20 攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物の N-{2-[ペンジル(メチル)アミノ]エチル}-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミドを得た。この油状物の塩化メチレン  
25 ン溶液 (3.0 ml) に、1 規定エーテル性塩酸 (0.5 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残さを酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化させて、淡黄色結晶の表題化合物 (23 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  : 0.86 (9H, s), 2.78 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.12-3.30 (2H, m), 3.52-3.83 (5H, m), 3.92 (2H, s), 4.30-4.52 (2H, m), 7.43-7.60 (5H, m),

8.01 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 10.00 (1H, brs).

#### 実施例 20

N-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

- 5 実施例 16 (1) で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (170 mg) と N-ベンジル-N-メチル-1,3-プロパンジアミン (100 mg) から、実施例 19 と同様にして、淡黄色結晶の表題化合物 (36 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.87 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.69 (3H, d, J=4.6 Hz),  
10 2.93-3.35 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.20-4.46 (2H, m), 7.43-7.60 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.02 (1H, bs), 10.00 (1H, brs).

#### 実施例 21

6,7-ジクロロ-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

- 15 実施例 16 (1) で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (220 mg) と N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (75 mg) から、実施例 19 と同様にして、淡黄色結晶の表題化合物 (26 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.88 (9H, s), 1.86-2.00 (2H, m), 2.78 (6H, s), 3.07-3.17  
20 (2H, m), 3.22-3.45 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, br), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 9.96 (1H, brs).

#### 実施例 22

6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-N-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

- 25 実施例 16 (1) で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (220 mg) と 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン (94 mg) から、実施例 19 と同様にして、淡黄色結晶の表題化合物 (40 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (9H, s), 1.85-2.08 (6H, m), 2.93-3.07 (2H, m),

3.14-3.26 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, br), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 10.03 (1H, brs).

### 実施例 2 3

5 4-アミノ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

2-シアノ安息香酸 (1.00 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.10 g)、  
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.60 g)、お  
よびトリエチルアミン (1.00 g) の DMF (10 ml) /アセトニトリル (20 ml)  
溶液に、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸 tert-ブチルエステル (1.40 g) を添加し、  
10 室温で 20 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を水とブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し  
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物を得  
た。この油状物の THF (20 ml) 溶液に、0℃でカリウム tert-ブトキシド (115  
mg) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 10%クエン酸  
15 水溶液 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで順  
次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカ  
ゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化  
して、淡黄色結晶の表題化合物 (50 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (9H, s), 1.61 (9H, s), 4.40 (2H, br), 5.07 (2H, brs),  
20 7.59-7.90 (3H, m), 8.52 (1H, d, J=7.9 Hz).

### 実施例 2 4

6,7-ジクロロ-4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)-2-ネオペンチル-1-オキソ  
-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例 3 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-  
25 ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (375 mg) とインド  
ール-2-カルビノール (152 mg) から、実施例 4 と同様にして、淡黄色結晶の表  
題化合物 (75 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (9H, s), 1.62 (9H, s), 4.06 (2H, br), 5.22 (2H, brs),  
6.57 (1H, s), 7.10-7.25 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.7



Hz), 7.85 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.82 (1H, brs).

#### 実施例 2 5

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

- 5 実施例 1 6 (1) で得た 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 (210 mg) と 3-アミノキヌクリジン 2 塩酸塩 (141 mg) から、実施例 1 9 と同様にして、淡黄色結晶の表題化合物 (35 mg) を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (9H, s), 1.70-2.20 (4H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.12-3.30 (3H, m), 3.66-3.78 (4H, m), 3.82-4.12 (2H, m), 4.38 (2H, br), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.32 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.61 (1H, brs).

#### 実施例 2 6

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル

- 15 4,5-ジクロロフタル酸無水物 (27.1 g)、2-(ネオペンチルアミノ)酢酸メチルエステル (23.6 g) およびトリエチルアミン (25.3 g) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液を室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化して、橙色結晶を得た。
- 20 この結晶の DMF (100 ml) 溶液に、炭酸カリウム (15.8 g) とヨウ化メチル (10.8 g) を添加し、その混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化して、淡橙色結晶を得た。この結晶の THF (200 ml) 溶液に、2 8 %
- 25 ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (10.0 g) を 0℃ で添加し、その混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水とブラインで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化して、白色結晶の表題化合物 (5.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.83 (9H, s), 4.02 (3H, s), 4.70 (2H, br), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, s), 10.65 (1H, s).

#### 実施例 2 7

5 6,7-ジクロロ-4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例 3 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル (350 mg) とインドール-3-カルビノール (154 mg) から、実施例 4 と同様にして、黄色結晶の表題化合物 (60 mg) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.15 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 3.82-3.92 (2H, m), 6.73 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.97-7.13 (3H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, brs), 8.01 (1H, s).

#### 実施例 2 8

15 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル

実施例 2 6 で得た 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル (2.00 g) とヨウ化メチル (1.59 g) から、実施例 5 と同様にして、無色結晶の表題化合物 (250 mg)

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.92 (9H, s), 3.87 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (2H, br), 7.86 (1H, s), 8.52 (1H, s).

#### 製剤例 1

25 本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する R F R P 受容体機能調節剤は、例えば次のような処方によって製造することができる。

##### 1. カプセル剤

- |                    |       |
|--------------------|-------|
| (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース          | 70 mg |

(3) 微結晶セルロース 9 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。こ  
5 れに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

10 (4) 微結晶セルロース 3.5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、  
顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型す  
15 る。

## 製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 1 で得られた化合物 50 mg を溶解した  
後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ  
過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、  
20 凍結乾燥して密閉する。

試験例 1 ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞を用いた試験化合物の結合阻  
害活性評価

(1) ヒト型 RFRP-3 のヨード標識体 (Y-RFRP-3) の作成

ヒト型 OT7T022 発現 CHO 細胞に対して内因性ヒト型 RFRP-3 (  
25 hRFRP-3-28) と同等の結合阻害活性を有する hRFRP-3-8 (  
配列: Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-  
amide) の N 末端に Tyr 残基を付加したペプチド (Y-RFRP-3)  
(配列: Tyr-Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-  
-Phe-amide) (0.1 mM) 20  $\mu$ l と蒸留水 10  $\mu$ l を混合、そ

ここにラクトペルオキシダーゼ液（シグマ、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ に $0.1 \text{M}$  HEP  
ES-NaOH、 $\text{pH} 7.0$ を用いて調製） $20 \mu\text{l}$ 、Idoine-125  
（アマシャム、IMS-30、 $74 \text{MBq}$ ） $10 \mu\text{l}$ 、 $0.005\%$  過酸化  
水素（和光純薬） $20 \mu\text{l}$ を順次混合、室温で10分静置した後、 $0.1\%$  T  
5 FA-水  $600 \mu\text{l}$ を添加して逆相HPLCにて分離、ラベル化されたもの  
のピークを分取して、等量の結合実験用バッファー（ $50 \text{mM}$  Tris HCl  
（ $\text{pH} 7.5$ ）， $0.1\%$  BSA， $5 \text{mM}$  EDTA， $0.5 \text{mM}$  PM  
SF， $20 \mu\text{g}/\text{mL}$  leupeptin， $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$  pepstatin  
A， $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  E-64）を添加し、直ちに氷上に保管した。一  
10 部を $1/100$ 希釈してγ-カウンターで放射活性を測定し、残りの標品は分  
注して $-30^\circ\text{C}$ にて保存した。

## （2）結合阻害活性評価

96ウェルマイクロプレートに反応バッファー（ $50 \text{mM}$  Tris-HCl  
1,  $5 \text{mM}$  EDTA， $0.1\%$  BSA， $0.5 \text{mM}$  PMSF， $20 \mu\text{g}$   
15  $/\text{ml}$  leupeptin， $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  pepstatin A，  
 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$  E-64， $10 \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ ， $\text{pH} 7.5$ ）で希釈した $1$   
 $\mu\text{g}$ 膜画分、化合物および $^{125}\text{I}$ にてラベル化したY-RFRP-3を $100 \text{pM}$   
Mになるように添加し、室温で1.5時間反応させた。非特異的な結合の測定  
には、さらに非標識のY-RFRP-3を $100 \text{pM}$ になるように添加した。  
20 次に、セルハーベスター（パーキンエルマー）を使用して反応液を濾過するこ  
とで膜画分をユニフィルターGF/C（パーキンエルマー）に移し、冷却した  
 $50 \text{mM}$  Tris バッファー（ $\text{pH} 7.5$ ）で5回洗浄した。フィルターを  
乾燥後、マイクロシンチ0（パッカード）をフィルターに加え、トップカウン  
ト（パッカード）で放射活性を計測した。

25 ヒト型OT7T022に対する試験化合物の結合阻害活性（ $\text{IC}_{50}$ 値）を〔  
表1〕に示す。

〔表1〕

試験化合物	$\text{IC}_{50}$ 値
参考例12	$<1 \mu\text{M}$

実施例 1       $< 1 \mu\text{M}$

実施例 3       $< 1 \mu\text{M}$

実施例 10      $< 1 \mu\text{M}$

5      これより、本発明の化合物（I）は優れたRFRP受容体拮抗作用を有することがわかる。

試験例 2    ヒト型OT7T022発現CHO細胞を用いたcAMP産生抑制試験系での化合物のアンタゴニスト活性試験

10      試料化合物のアンタゴニスト活性を、ヒト型OT7T022を発現させたCHO細胞の細胞内cAMP産生抑制試験系で測定した。cAMP産生抑制試験では、アッセイバッファーとしてHanks' balanced salt solution（ギブコ）に20mM HEPES pH7.4、0.1%ウシ血清アルブミン、0.2mM 3-isobutyl-1-methylxanthine（シグマ）添加したものを用いた。試料化合物は、アッセイ

15      バッファーで、終濃度 $10^{-5}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-10}\text{M}$ となる様調製した。アゴニスト：ヒト型RFRP-3-8（Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-amide）は、40nM（終濃度20nM）に、フォルスコリンを $4 \mu\text{M}$ （終濃度 $2 \mu\text{M}$ ）添加したアッセイバッファーで希釈した。ヒト型OT7T022発現CHO細胞を96

20      穴プレートに $4 \times 10^4$ 個/wellで継代し、 $37^\circ\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 、95%airで一日培養した。一日培養したプレートは、アッセイバッファー（ $150 \mu\text{l}$ ）で2回洗浄後30分、 $37^\circ\text{C}$ 、100%airで30分培養した。アッセイバッファー（ $150 \mu\text{l}$ ）で2回洗浄後、試料化合物溶液 $50 \mu\text{l}$ 、次いでアゴニスト+フォルスコリン溶液 $50 \mu\text{l}$ を添加して、よく攪拌した後30分、 $37^\circ\text{C}$ 、100%airで30分培養した。細胞内cAMP量は、cAMP-Screen™ System（ABI）を用い、本キットのプロトコル

25      に従い測定した。

試験化合物のアンタゴニスト活性を〔表2〕に示す。

〔表2〕

実施例 1       $< 5 \mu\text{M}$

実施例3 <5  $\mu$ M

これより、本発明の化合物(I)は優れたRFRP受容体拮抗作用を有することがわかる。

## 試験例3 ラット型OT7T022発現CHO細胞を用いた試験化合物の結合阻害活性評価

## (1) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分の調製

ラット型OT7T022発現CHO細胞を培養したフラスコを5mM EDTA/PBSで洗浄、5mM EDTA/PBSで細胞を剥がし、遠心して細胞を回収、25mLの膜画分調製用バッファー(50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF(和光純薬社製)、20 $\mu$ g/mL leupeptin(ペプチド研究所製)、0.1 $\mu$ g/mL pepstatinA(ペプチド研究所製)、4 $\mu$ g/mL E-64(ペプチド研究所製))に懸濁、ポリトロンを用い氷上でホモジナイズした(12,000rpm、15秒×3回)。これを、高速冷却遠心機にて4℃、1,000g、10分遠心し、上清を回収した。沈殿に25mLの膜画分調製用バッファーを加え、同様の操作で上清を回収した。これら上清をまとめ、セルストレーナーにかけた後、超遠心機用チューブに分注し、4℃、100,000g、1時間遠心した。ペレットを少量の膜画分調製用バッファーに懸濁し、テフロン(登録商標)ホモジナイザーを用いて懸濁した後、一部を用いて蛋白量を測定し、残りを分注して-80℃にて保存した。

## (2) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分に対する試料化合物の結合阻害実験

アッセイ用バッファー(50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF、20 $\mu$ g/mL leupeptin、0.1 $\mu$ g/mL pepstatinA、4 $\mu$ g/mL E-64、0.1% ウシ血清アルブミン、10mM MgCl<sub>2</sub>)を用いて、ラット型OT7T022発現CHO細胞の膜画分は終濃度0.75 $\mu$ g/well、Y-RFRP-3ヨード標識体は終濃度100pMとなるよう希釈した。試料化合物は、10<sup>-2</sup>M又は10<sup>-3</sup>Mのストック溶液を、終濃度が10<sup>-5</sup>M、10<sup>-6</sup>M、10

- $10^{-7}$ M、 $10^{-8}$ M、 $10^{-9}$ M、 $10^{-10}$ M、 $10^{-11}$ Mとなるようアッセイ用バッファーで希釈した。非特異的結合用として終濃度 $10^{-5}$ MのhRFRP-3-8を調製した。ポリプロピレン製96穴プレートを用いて、調製した試料溶液、非特異的結合用液、全結合用としてアッセイバッファーを $50\mu\text{l}$ 分注し、
- 5 ヨード標識体希釈液 $25\mu\text{l}$ を添加して攪拌後、ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分溶液 $25\mu\text{l}$ を分注して攪拌、室温1時間半インキュベートした。これを、96穴プレート用セルハーベスター（パッカード）を用いて、洗浄用バッファー（ $50\text{mM}$  Tris-HCl, pH7.5）で予め湿らせたユニフィルター（パーキンエルマー）に移し、6回洗浄用緩衝液で洗浄した
- 10 後、十分に乾燥させた。マイクロシンチO（パッカード）を $50\mu\text{l}$ 分注してトップカウント（パッカード）で放射活性を測定し、3連でデータを解析した。ラット型OT7T022に対する試験化合物の結合阻害活性（ $\text{IC}_{50}$ 値）を〔表3〕に示す。

〔表3〕

15	試験化合物	$\text{IC}_{50}$ 値
	実施例1	$<1\mu\text{M}$
	実施例3	$<1\mu\text{M}$

これより、本発明の化合物（I）はラット型RFRP受容体に対しても優れた結合作用を有することがわかる。

#### 20 試験例4 RFRPの血糖上昇作用

RFRPとして、配列番号：3で表わされるアミノ酸配列の第56番目（Ser）～第92番目（Phe）のアミノ酸配列からなるヒトRFRP-1（37アミノ酸）を用いた。以下、このペプチドをRFRP-1と略記する。

- RFRP-1の末梢投与による血糖値に及ぼす影響を検討するため、自由行動下採血用の手術を行った。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重 $310\sim 350\text{g}$ ）をペントバルビタール $50\text{mg/kg}$ の腹腔内投与にて麻酔した。解剖用パッドの上に背位に固定し、左側の頸静脈を露出させた。ポリエチレンチューブSP35（内径 $0.5\text{mm}$ 、外径 $0.9\text{mm}$ 、夏目製作所）を約 $30\text{cm}$ の長さに切り、 $200\text{単位/ml}$ のヘパリン含有生理食塩水で満たし
- 25

た後、頸静脈に約4.5 cm挿入し固定した。チューブのもう一端は背側の皮下を通して頸部（背側）より露出させた。

術後一晩待ってから、RFRP-1投与前に用量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて300  $\mu$ lの血液を採取した。血液凝固を防止するため、注射筒には予め3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml aprotinin溶液を3  $\mu$ l入れておいた。大塚生理食塩水またはRFRP-1（（株）ペプチド研究所）（17, 80, 170 nmol）の1 mL生理食塩水溶解液をチューブより1 mL/kgで静脈投与した。静脈投与の開始時点から0、5、15、30、60分後に頸静脈より300  $\mu$ lずつ採血した。採血した血液は微量高速冷却遠心機（MR-150、トミー精工）を用いて遠心（13,000 rpm、5分間）し、上清（血漿）を回収した。血中グルコース濃度は、フジドライケム3500（FUJIFILM社）を用いて測定した。図1に示すごとくRFRP-1 10 nmol/kg投与群は生理食塩水投与群に比し、静脈投与5分および15分後に有意な（ $p < 0.05$ ,  $n = 4$ ）血中グルコース濃度の上昇作用を示した。

#### 試験例5 RFRPの膵グルカゴン分泌促進作用

RFRP-1の血中グルコース濃度上昇作用についてそのメカニズムを検討するため、血中グルコース濃度に変動を与えるホルモンとして知られている血中グルカゴンおよびインスリン濃度に対するRFRP-1の影響について検討した。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重310～350 g）に対し自由行動下採血用の手術を行った。術後一晩待ってから、RFRP-1投与前に用量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて300  $\mu$ lの血液を採取した。血液凝固を防止するため、注射筒には予め3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml aprotinin溶液を3  $\mu$ l入れておいた。大塚生理食塩水またはRFRP-1の生理食塩水溶解液（80 nmol/mL）をチューブより1 mL/kgで静脈投与した。静脈投与の開始時点から1、3、5、15分後に頸静脈より300  $\mu$ lずつ採血した。採血した血液は微量高速冷却遠心機（MR-150、トミー精工）を用いて遠心（13,000 rpm、5分間）し、上清（血漿）を回収した。血



中グルカゴン濃度はグルカゴンキット「第一」（第一ラジオアイソトープ研究所）、血中インスリン濃度はラットインスリン [ $^{125}\text{I}$ ]、アッセイシステム（Amersham Biosciences）を用いて測定した。図2に示すごとくRFRP-1投与群は生理食塩水投与群に比し、投与2分後で有意（ $p < 0.01$ ）な血中グルカゴン濃度の上昇が認められ、投与5分後においても有意（ $P < 0.01$ ）な上昇は持続した。一方、血中インスリン濃度はRFRP-1投与による変動は認められなかった（図3）。これらの結果およびRFRP-1投与群では、血中グルカゴン濃度の上昇の後に血中グルコース濃度の上昇が見られることから、RFRP-1静脈投与による血中グルコース濃度の上昇作用は、RFRP-1によるグルカゴン分泌刺激によって引き起こされるものと考えられた。

#### 試験例6 RFRPの記憶消去促進作用

RFRP神経が扁桃体に投射していることから、RFRPの扁桃体依存性の記憶・学習能力への関与を検討するため、RFRP-1の脳室内投与による音手がかり試験（cued fear conditioning）での影響を検討した。成熟Wistar系雄性ラット（手術時体重280～320g）をペントバルビタール50mg/kgの腹腔内投与にて麻酔し、ラット脳定位固定装置に固定した。切歯用バーはインターオーラルラインから3.3mm低くした。頭蓋骨を露出し、脳室内にガイドカニューレAG-12（内径0.4mm、外径0.5mm、エイコム）を埋め込むために歯科用ドリルを用いて骨に穴を開けた。また、その周囲4箇所アンカービスを埋めた。ステンレス製ガイドカニューレ、AG-12を、その先端が側脳室の上部に位置するように挿入した。定位座標は、PaxinosとWatson（1986）のアトラスに従い、ブレグマより、AP：-0.8mm、L：1.5mm、H：4.5mmとした。ガイドカニューレは瞬間接着剤と歯科用セメントおよびアンカービスで頭蓋骨に固定した。ガイドカニューレにはステンレス製ダミーカニューレ、AD-12（外径0.35mm、エイコム社）を挿入し、キャプナイト（エイコム社）で固定した。術後、ラットは個別のケージで飼育した。回復期間を術後1週間とし、その間十分ハンドリングを

行った。

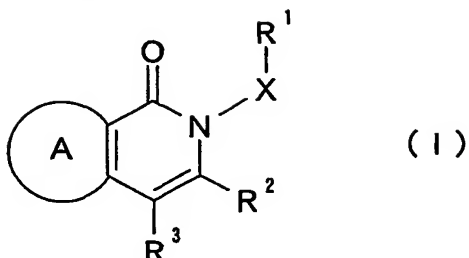
音手がかり試験は、まずトレーニングセッションとしてラットをショックチャンパーに入れ2分間馴化した後、30秒間の音刺激を与えた直後に電気刺激2.5mAを2秒間与え28秒間の休息を与えるサイクルを5回繰り返した（計5分間）。試験後、2分間チャンパー内に放置した後、元のケージに戻した。次にテストセッションとして上記トレーニングの24時間後（1日目）および48時間後（2日目）に、ラットをトレーニング時と同じチャンパーに入れて30秒間の音刺激を5回トレーニング時と同じタイミングで与え、チャンパーに入れたから5分間の行動を観察した。行動解析は、解析ソフトFreezeFrame（Actimetric社）を用いて行った。音刺激により変化率15以下の行動が観察された場合をフリージングと定義した。RFRP-1（3nmol）および生理食塩水（大塚製薬）をトレーニング前後およびテスト前に脳室内へ投与した。実験匹数は、各群とも12匹ずつで行った。本試験の条件として、実験室に試験動物を連れてくる際の道順を毎回変更し、実験動物は実験を行う部屋と別の部屋に待機させた。図4に示すごとくRFRP-1投与群は生理食塩水投与群に比し、フリージングの割合が2日目において顕著に低下した（生理食塩水投与群；46.5%、RFRP投与群；35.5%）。これらの結果から、RFRP-1は記憶消去促進作用を示すことが分かった。

## 20 産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグは、優れたRFRP受容体機能調節作用を有し、優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬として、鎮痛剤、モルヒネ等の鎮痛作用促進剤、モルヒネ等による耐性回避剤、プロラクチン分泌調節剤、腓骨ホルモン分泌抑制剤、血糖低下剤、尿生成抑制剤、膀胱収縮抑制剤などとして用いられる。

## 請求の範囲

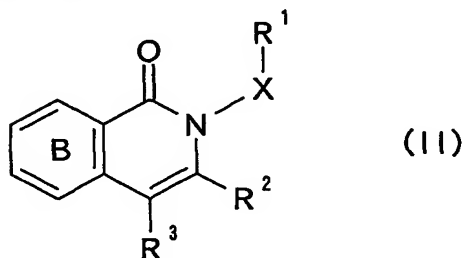
## 1. 式



- 5 (式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式-COYR<sup>5</sup> (Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup>
- 10 (R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、
- 15 置換されていてもよいアミノ基または式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0~2の整数を示す) で表される基を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするRFRP受容体機能調節剤。

2. R<sup>3</sup>が置換されていてもよいヒドロキシ基である請求項1記載の剤。

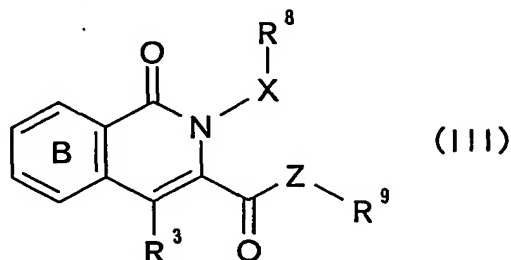
## 20 3. 式



[式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は請求項1記載

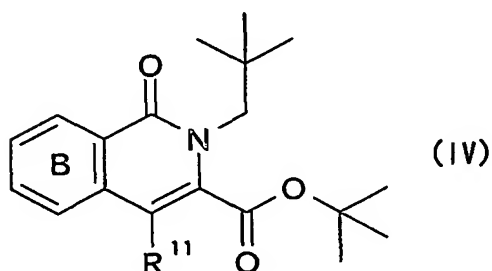
と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。

4. 式



- 5 [式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、Zは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ置換されていてもよい分岐状の炭化水素基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。
- 10

5. 式



- [式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、R<sup>11</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。
- 15

6. 鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である請求項 1 記載の剤。

7. プロラクチン分泌調節剤である請求項 1 記載の剤。

8. 高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル (Chiari-Frommel) 症候群、アルゴンツ-デル
- 20

・カスティロ (Argonz-del Castilo) 症候群、フォーベス・アルブライト (Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異常の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

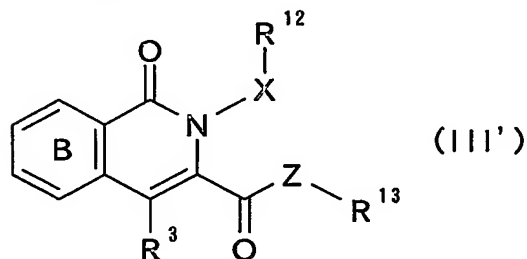
9. 膵グルカゴン分泌抑制剤、血糖低下剤または尿生成抑制剤である請求項 1 記載の剤。

10. 糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、頻尿、夜尿症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良または記憶学習障害の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

11. 膀胱収縮抑制剤である請求項 1 記載の剤。

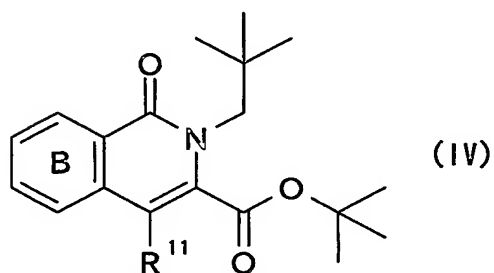
12. 尿失禁、下部尿路疾患、過活動膀胱による切迫尿意、または過活動膀胱を伴った低緊張性膀胱の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

13. 式



〔式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、X は結合手、O、NR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または置換されていてもよいアルキレン基を、Z は結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、S または NR<sup>10</sup> (R<sup>10</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> はそれぞれ置換されていてもよい C<sub>3</sub> 以上の炭化水素基を、R<sup>3</sup> は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式 -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup> は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、n は 0 ~ 2 の整数を示す) で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩 (ただし、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、4-

- 5  
10  
15  
20  
25
- ブトキシ-6-フルオロ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステル、7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルおよび6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチルエステルを除く)。
14. Xがメチレン基である請求項13記載の化合物。
15. Zが酸素原子である請求項13記載の化合物。
16. R<sup>12</sup>がtert-ブチル基である請求項13記載の化合物。
17. R<sup>13</sup>がtert-ブチル基である請求項13記載の化合物。
18. R<sup>3</sup>が置換されていてもよいヒドロキシ基である請求項13記載の化合物。
19. 式

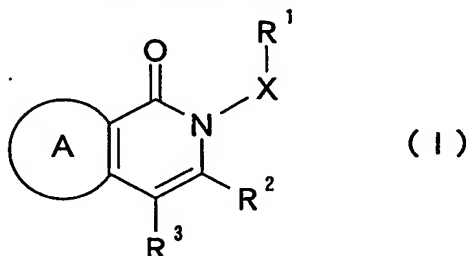


- 15  
20  
25
- [式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、R<sup>11</sup>は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。] で表される請求項13記載の化合物。
20. (i) 7-ブromo-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル、(ii) 8-ヒドロキシ-6-ネオペンチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]ジオキサロ[4,5-g]イソキノリン-7-カルボン酸エチルエステル、(iii) N-{2-[ベンジル(メチル)アミノ]エチル}-6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ 3-イソキノリンカルボキサミド、(iv) 6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステルもしくは(v) 6,7-ジクロロ-4-メトキシ-2-ネオペンチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル、またはその塩。
21. 請求項13または請求項20記載の化合物のプロドラッグ。

22. 請求項13または請求項20記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

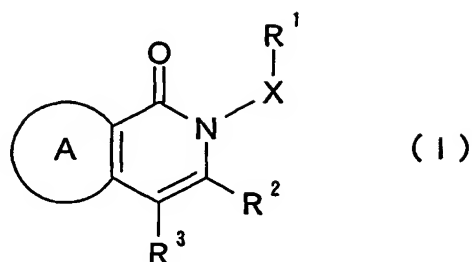
23. RFRP関連病態またはRFRPが関与する疾患の予防・治療剤である請求項22記載の医薬。

5 24. 哺乳動物に対して、式



〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式—COYR<sup>5</sup>（Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式—S（O）<sub>n</sub>R<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするRFRP受容体の機能調節方法。

25. RFRP受容体機能調節剤を製造するための式



- 〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、Xは結合手、O、NR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）または置換されていてもよいアルキレン基を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>2</sup>は式
- 5    -COYR<sup>5</sup>（Yは結合手、置換されていてもよいアルキレン基、O、SまたはNR<sup>6</sup>（R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）を、R<sup>5</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>は置換されて
- 10    いてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または式-S（O）<sub>n</sub>R<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、nは0～2の整数を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物
- 15    もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。



図 1

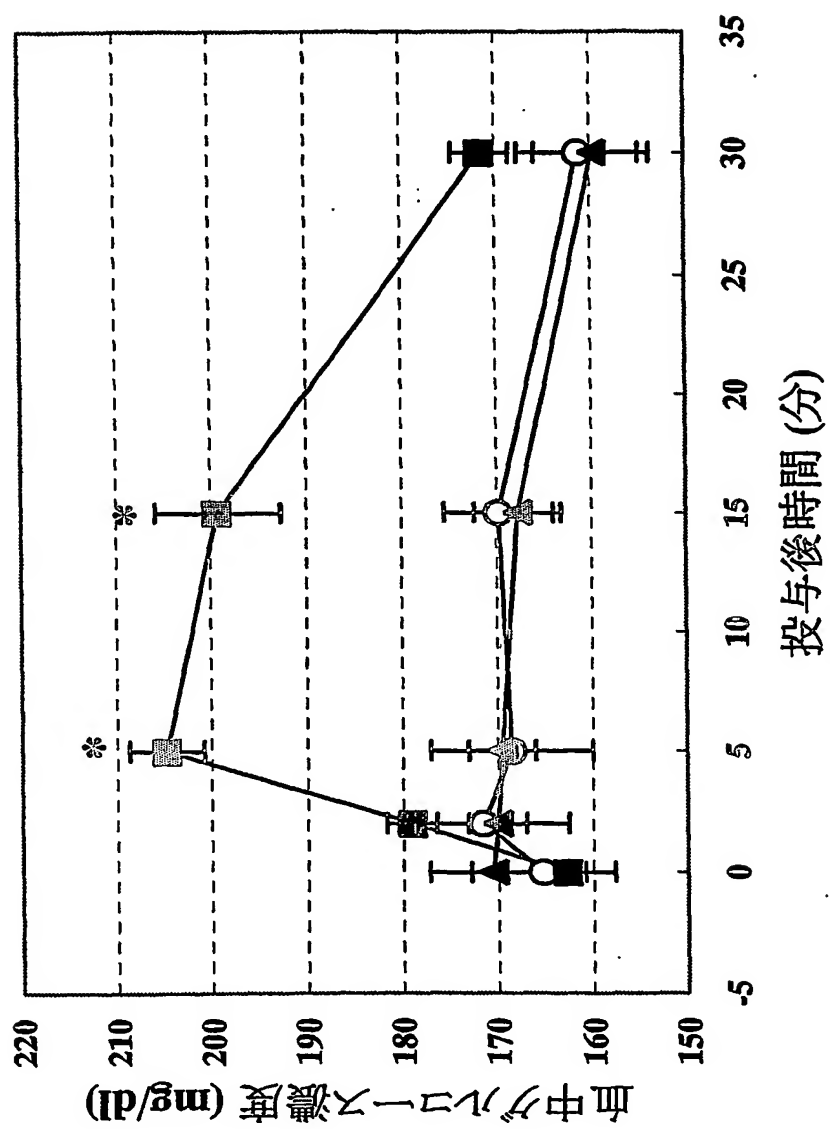


図 2

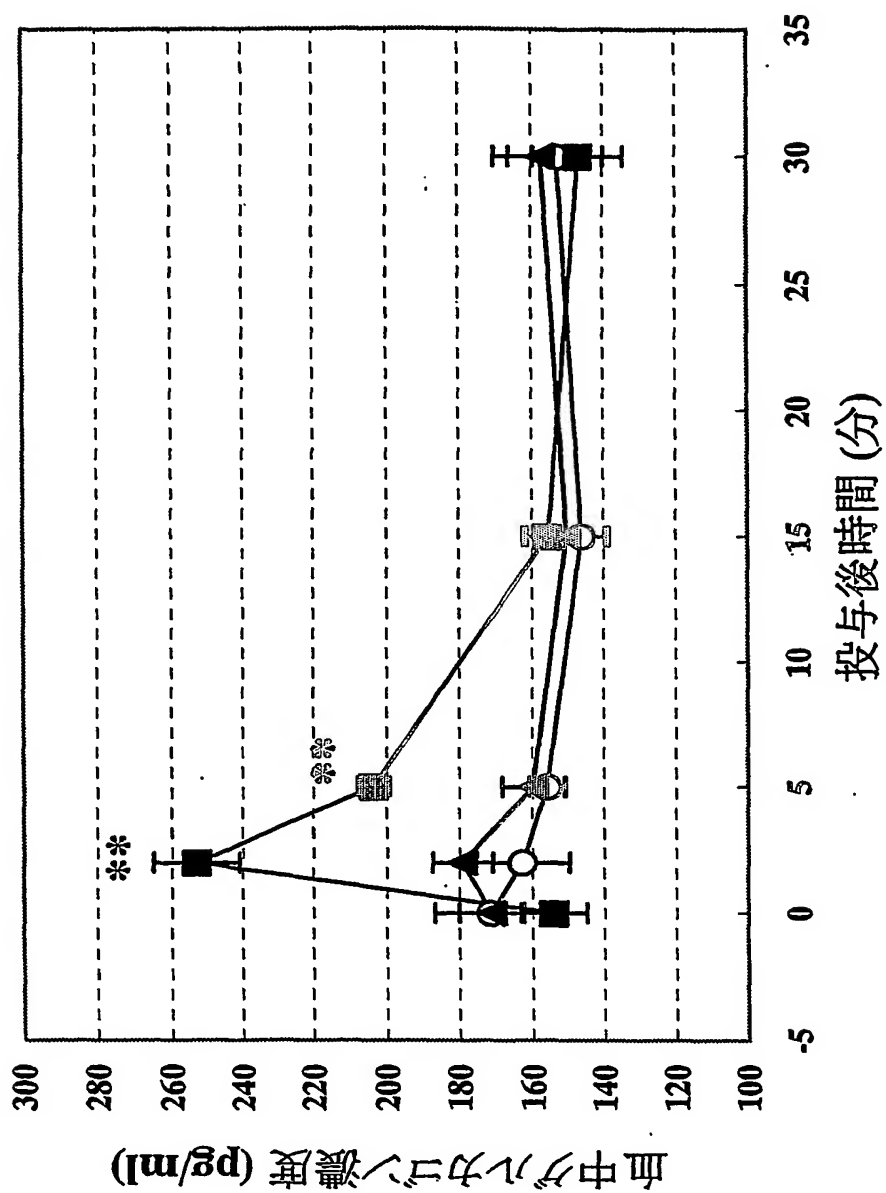


図 3

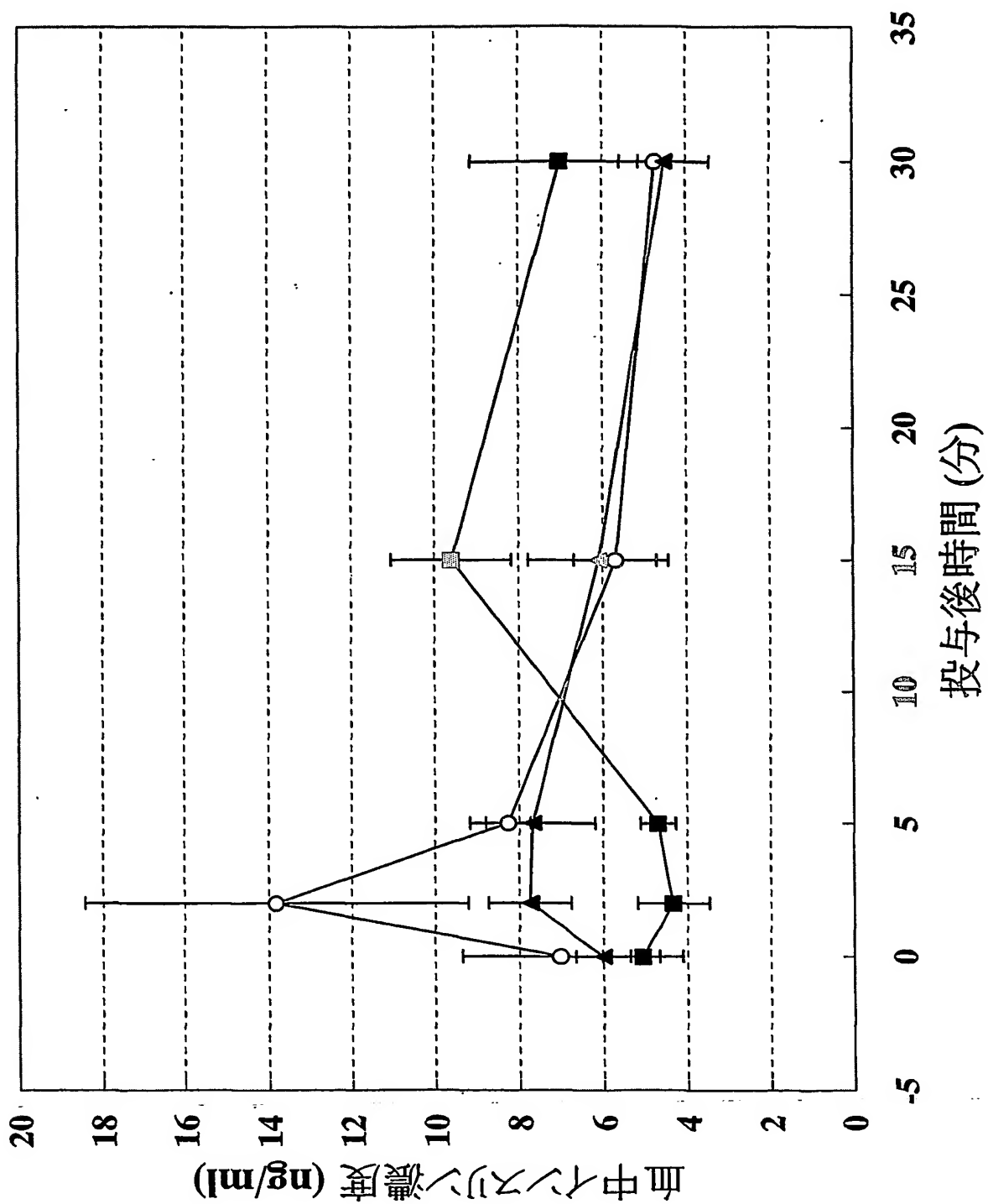
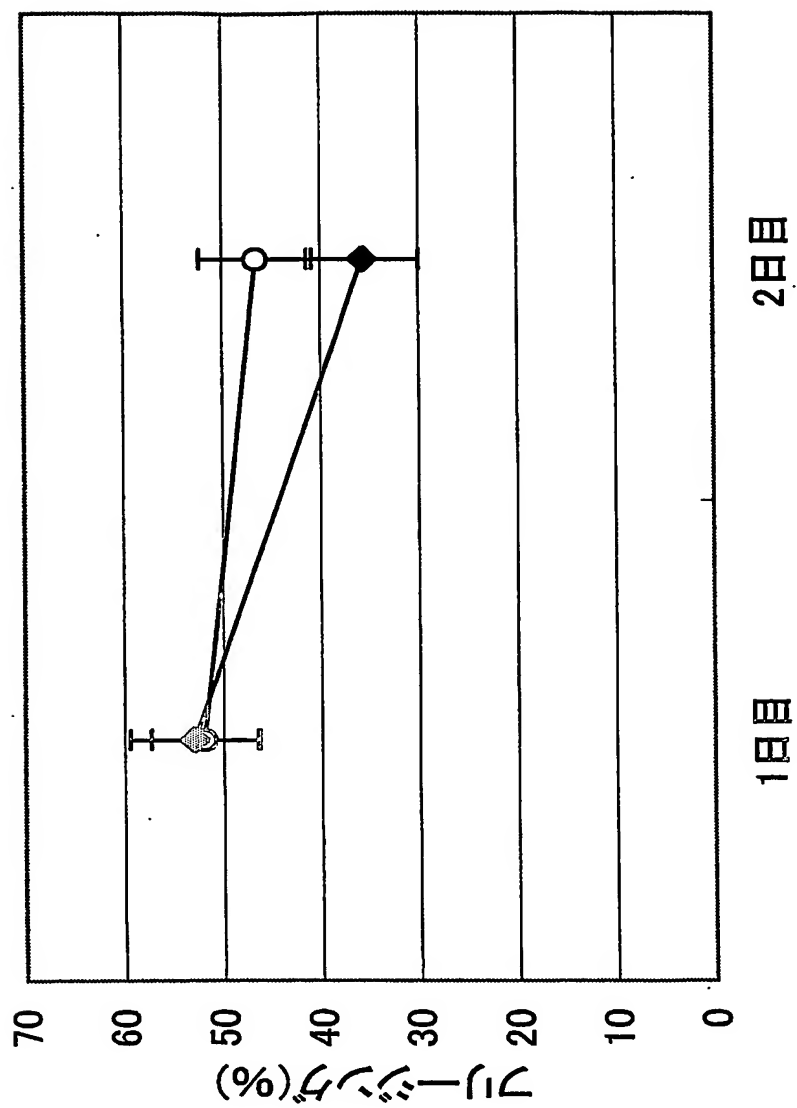


図 4



## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Takeda Chemical Industries, Ltd.

&lt;120&gt; RFRP Receptor Antagonist

&lt;130&gt; 3163W00P

&lt;150&gt; JP 2003-72709

&lt;151&gt; 2003-03-17

&lt;160&gt; 3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 430

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human

&lt;220&gt;

&lt;400&gt; 1

Met Glu Gly Glu Pro Ser Gln Pro Pro Asn Ser Ser Trp Pro Leu Ser  
1 5 10 15  
Gln Asn Gly Thr Asn Thr Glu Ala Thr Pro Ala Thr Asn Leu Thr Phe  
20 25 30  
Ser Ser Tyr Tyr Gln His Thr Ser Pro Val Ala Ala Met Phe Ile Val  
35 40 45  
Ala Tyr Ala Leu Ile Phe Leu Leu Cys Met Val Gly Asn Thr Leu Val  
50 55 60  
Cys Phe Ile Val Leu Lys Asn Arg His Met His Thr Val Thr Asn Met  
; 70 75 80  
Phe Ile Leu Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Gly Ile Phe Cys  
85 90 95  
Met Pro Thr Thr Leu Val Asp Asn Leu Ile Thr Gly Trp Pro Phe Asp  
100 105 110  
Asn Ala Thr Cys Lys Met Ser Gly Leu Val Gln Gly Met Ser Val Ser

115	120	125
Ala Ser Val Phe Thr Leu Val	Ala Ile Ala Val	Glu Arg Phe Arg Cys
130	135	140
Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr	Leu Arg Lys Ala Leu Val	
145	150	155
Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu	Ile Met Cys Pro Ser	
165	170	175
Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His	Phe Met Val Asp	
180	185	190
Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp	Glu Ala Trp Pro	
195	200	205
Glu Lys Gly Met Arg Arg Val Tyr Thr Thr Val	Leu Phe Ser His Ile	
210	215	220
Tyr Leu Ala Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr	Ala Arg Ile Ala	
225	230	235
Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Pro Gly Gly	Glu Glu Ala	
245	250	255
Ala Asp Pro Arg Ala Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val	His Met Leu	
260	265	270
Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro	Leu Trp Ala	
275	280	285
Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Gln Leu Ser Ala Pro	Gln Leu His	
290	295	300
Leu Val Thr Val Tyr Ala Phe Pro Phe Ala His Trp Leu	Ala Phe Phe	
305	310	315
Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn	Glu Asn Phe	
325	330	335
Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Arg Leu Cys	Pro Arg Pro	

3/6

340 345 350  
 Ser Gly Ser His Lys Glu Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Gly Gly Leu Leu  
 355 360 365  
 His Arg Arg Val Phe Val Val Val Arg Pro Ser Asp Ser Gly Leu Pro  
 370 375 380  
 Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Arg Pro Gly Arg Leu Pro  
 385 390 395 400  
 Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His His Gly Leu Pro Arg Glu Gly Pro  
 405 410 415  
 Gly Cys Ser His Leu Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asp Ile  
 420 425 430  
 <210> 2  
 <211> 432  
 <212> PRT  
 <213> Rat  
 <400> 2  
 Met Glu Ala Glu Pro Ser Gln Pro Pro Asn Gly Ser Trp Pro Leu Gly  
 5 10 15  
 Gln Asn Gly Ser Asp Val Glu Thr Ser Met Ala Thr Ser Leu Thr Phe  
 20 25 30  
 Ser Ser Tyr Tyr Gln His Ser Ser Pro Val Ala Ala Met Phe Ile Ala  
 35 40 45  
 'a Tyr Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Met Val Gly Asn Thr Leu Val  
 50 55 60  
 Cys Phe Ile Val Leu Lys Asn Arg His Met Arg Thr Val Thr Asn Met  
 65 70 75 80  
 Phe Ile Leu Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Gly Ile Phe Cys  
 85 90 95

Met Pro Thr Thr Leu Val Asp Asn Leu Ile Thr Gly Trp Pro Phe Asp  
 100 105 110  
 Asn Ala Thr Cys Lys Met Ser Gly Leu Val Gln Gly Met Ser Val Ser  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Phe Thr Leu Val Ala Ile Ala Val Glu Arg Phe Arg Cys  
 130 135 140  
 Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Lys Ala Leu Phe  
 145 150 155 160  
 Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu Ile Met Cys Pro Ser  
 165 170 175  
 Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His Phe Met Leu Asp  
 180 185 190  
 Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp Glu Ala Trp Pro  
 195 200 205  
 Glu Lys Gly Met Arg Lys Val Tyr Thr Ala Val Leu Phe Ala His Ile  
 210 215 220  
 Tyr Leu Val Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr Val Arg Ile Ala  
 225 230 235 240  
 Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Arg Asp Thr Glu Glu Ala  
 245 250 255  
 Val Ala Glu Gly Gly Arg Thr Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val His  
 260 265 270  
 Met Leu Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro Leu  
 275 280 285  
 Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Glu Leu Gln  
 290 295 300  
 Leu His Leu Leu Ser Val Tyr Ala Phe Pro Leu Ala His Trp Leu Ala  
 305 310 315 320



Phe Phe His Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn Glu  
                     325                    330                    335  
 Asn Phe Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Gln Leu Cys Trp  
                     340                    345                    350  
 Pro Pro Trp Ala Ala His Lys Gln Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Asn Arg  
                     355                    360                    365  
 Leu Leu Arg Arg Arg Val Val Val Asp Val Gln Pro Ser Asp Ser Gly  
                     370                    375                    380  
 Leu Pro Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Val Pro Gly Pro Gly Arg  
 385                    390                    395                    400  
 Leu Pro Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His Gln Asp Gly Pro Gly Glu  
                     405                    410                    415  
 Gly Pro Gly Cys Asn His Met Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asn Ile  
                     420                    425                    430

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 180

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 3

Met Glu Ile Ile Ser Ser Lys Leu Phe Ile Leu Leu Thr Leu Ala Thr  
   1                    5                    10                    15  
 Ser Ser Leu Leu Thr Ser Asn Ile Phe Cys Ala Asp Glu Leu Val Met  
                     20                    25                    30  
 Ser Asn Leu His Ser Lys Glu Asn Tyr Asp Lys Tyr Ser Glu Pro Arg  
                     35                    40                    45  
 Gly Tyr Pro Lys Gly Glu Arg Ser Leu Asn Phe Glu Glu Leu Lys Asp  
                     50                    55                    60  
 Trp Gly Pro Lys Asn Val Ile Lys Met Ser Thr Pro Ala Val Asn Lys

6/6

65                      70                      75                      80  
Met Pro His Ser Phe Ala Asn Leu Pro Leu Arg Phe Gly Arg Asn Val  
                         85                      90                      95  
Gln Glu Glu Arg Ser Ala Gly Ala Thr Ala Asn Leu Pro Leu Arg Ser  
                         100                      105                      110  
Gly Arg Asn Met Glu Val Ser Leu Val Arg Arg Val Pro Asn Leu Pro  
                         115                      120                      125  
Gln Arg Phe Gly Arg Thr Thr Thr Ala Lys Ser Val Cys Arg Met Leu  
                         130                      135                      140  
Ser Asp Leu Cys Gln Gly Ser Met His Ser Pro Cys Ala Asn Asp Leu  
145                      150                      155                      160  
Phe Tyr Ser Met Thr Cys Gln His Gln Glu Ile Gln Asn Pro Asp Gln  
                         165                      170                      175  
Lys Gln Ser Arg  
                         180

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003496

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/26, 403/06, 403/12, 491/113, A61K31/472, 31/4741, A61P43/00, 29/00, 35/00, 15/00, 15/08, 15/10, 15/14, 37/00, 5/48, 3/10, 3/02, 3/06, 17/00, 19/02, 19/08, 9/10, 7/02, 1/00, 13/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/26, 403/06, 403/12, 491/113, A61K31/472, 31/4741, A61P43/00, 29/00, 35/00, 15/00, 15/08, 15/10, 15/14, 37/00, 5/48, 3/10, 3/02, 3/06, 17/00, 19/02, 19/08, 9/10, 7/02, 1/00, 13/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-301849 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 November, 1996 (19.11.96), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0113] to [0115] (Family: none)	1-3, 6, 9-14, 16, 18, 21-23, 25
X	JP 8-337583 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 December, 1996 (24.12.96), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0190] to [0192] (Family: none)	1, 3, 4, 6, 9-14, 16, 17, 21-23, 25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 May, 2004 (14.05.04)		Date of mailing of the international search report 01 June, 2004 (01.06.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/003496

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 24 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter for which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003496

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-67678 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 March, 1996 (12.03.96), Full text, particularly, Claims; Par. No. [0055] & EP 652218 A1 & US 5585385 A & AU 9477738 A & NO 9404252 A & CA 2135440 A & FI 9405281 A & BR 9404403 A & TW 263498 A & BR 9501976 A & NZ 264887 A & CN 1107476 A & NZ 272711 A	1,3,6,9-14, 16,21-23,25
X	JP 10-298164 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0067], [0068] & WO 98/38168 A1 & AU 9862300 A	1,3,4,7-10, 13-17,21-23, 25
X	JP 2000-72675 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 07 March, 2000 (07.03.00), Full text, particularly, Claims; Par. Nos. [0073], [0074] (Family: none)	1,3,4,7-10, 13-17,21-23, 25
A	WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text & JP 2003-238566 A & EP 1355886 A1 & US 2004/0082607 A1 & NO 200303385 A & KR 2003074774 A & AU 2002230126 A	1-23,25
A	WO 01/66134 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), Full text & JP 2002-233386 A & EP 1262190 A1 & AU 200136099 A	1-23,25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003496

<With respect to subject matter for search>

The term "prodrug" used in claims 1-12, 21-23, and 25 is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds of the invention unclear.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 403/06, 403/12, 491/113, A61K31/472, 31/4741, A61P43/00, 29/00, 35/00, 15/00, 15/08, 15/10, 15/14, 37/00, 5/48, 3/10, 3/02, 3/06, 17/00, 19/02, 19/08, 9/10, 7/02, 1/00, 13/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/26, 403/06, 403/12, 491/113, A61K31/472, 31/4741, A61P43/00, 29/00, 35/00, 15/00, 15/08, 15/10, 15/14, 37/00, 5/48, 3/10, 3/02, 3/06, 17/00, 19/02, 19/08, 9/10, 7/02, 1/00, 13/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-301849 A (武田薬品工業株式会社) 1996. 11. 19, 全文、特に、特許請求の範囲、[0113]-[0115]段落 (ファミリーなし)	1-3, 6, 9-14, 16, 18, 21-23, 25
X	JP 8-337583 A (武田薬品工業株式会社) 1996. 12. 24, 全文、特に、特許請求の範囲、[0190]-[0192]段落 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 6, 9-14, 16, 17, 21-23, 25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 05. 2004

国際調査報告の発送日

01. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-67678 A (武田薬品工業株式会社) 1996. 03. 12, 全文、特に、特許請求の範囲、[0055]段落 & EP 652218 A1 & US 5585385 A & AU 9477738 A & NO 9404252 A & CA 2135440 A & FI 9405281 A & BR 9404403 A & TW 263498 A & BR 9501976 A & NZ 264887 A & CN 1107476 A & NZ 272711 A	1, 3, 6, 9-14, 16, 21-23, 25
X	JP 10-298164 A (田辺製薬株式会社) 1998. 11. 10, 全文、特に、特許請求の範囲、[0067]、[0068]段落 & WO 98/38168 A1 & AU 9862300 A	1, 3, 4, 7-10, 13-17, 21-23, 25
X	JP 2000-72675 A (田辺製薬株式会社) 2000. 03. 07, 全文、特に、特許請求の範囲、[0073]、[0074]段落 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 7-10, 13-17, 21-23, 25
A	WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2002. 08. 15, 全文 & JP 2003-238566 A & EP 1355886 A1 & US 2004/0082607 A1 & NO 200303385 A & KR 2003074774 A & AU 2002230126 A	1-23, 25
A	WO 01/66134 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 09. 13, 全文 & JP 2002-233386 A & EP 1262190 A1 & AU 200136099 A	1-23, 25



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲24は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1-12, 21-23, 25に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、如何なる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物の範囲を不明確にするものである。

よって、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。